N° D'ORDRE 11 ANNÉE 1961

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE

ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 10 Mai 1961

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Mademoiselle Françoise PAUGET

Interne de l'Hôpital Psychiatrique du Vinatier

née le 1er Septembre 1933 à BLAMONT (Doubs)

LA THIOPROPÉRAZINE

EN THÉRAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE HOSPITALIÈRE

(Bilan de 155 observations)

N° D'ORDRE 77. ANNÉE 1961

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE

ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 10 Mai 1961

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Mademoiselle Françoise PAUGET

Interne de l'Hôpital Psychiatrique du Vinatier

née le 1er Septembre 1933 à BLAMONT (Doubs)

BIBLIOTHÈQUE LYON

LA THIOPROPÉRAZINE

EN THÉRAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE HOSPITALIÈRE

(Bilan de 155 observations)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J. LEPINE : Doyen Honoraire

M. H. HERMANN : Doyen correspondant de l'Institut.

M. M. LEVRAT : Assesseur

Professeurs honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

Professeurs

MM. HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	- Physique Biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-Psychiatrique et Hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
CHAMBON	Chimie organique et Toxicologie
WERTHEIMER	Clinique Chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique Médicale B
FROMENT	Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique Médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique Chirurgicale A
GUILLEMINET	Clinique de Chirurgie orthopédique et de Chirurgie Infantile
REVOL	Pharmacie Galénique et Matière Médicale
POLLOSSON	Clinique Gynécologique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique Médicale A
SOHIER	Hygiène et Action sanitaire et sociale
DUCLOS	Clinique Stomatologique
BERNHEIM	Clinique Médicale infantile et Hygiène du premier âge
JOURDAN	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et Cryptogamie
BERTRAND	Clinique Chirurgicale C

MM.	BADINAND	Chimie Analytique Pharmaceutique
	DREVON	Pharmacie et Pharmacologie
	ROCHE	Médecine Légale et Déontologie
	COUDERT	Parasitologie et Pathologie Exotique
	MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-Phonologie
	PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
	THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
	BRUN	Clinique de Pneumo-Phtisiologie
	CREYSSEL Jean	Clinique Traumatologique des Membres
	DARGENT	Cancérologie
	GUICHARD	Anatomie Pathologique
	GIRARD Paul	Pathologie Générale et Expérimentale
	LATARJET	Anatomie
	PEYCELON	Pathologie Chirurgicale
	GIRARD Marcel	Thérapeutique
	VACHON	Pathologie Médicale
	GALY	Physio-Pathologie des voies respiratoires
	KEHL	Histologie
	PAPILLON	Radiologie
	JEUNE	Clinique des Maladies Infectieuses
	GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et Ecologie sociale
	MONNET	Bactériologie

Professeurs à titre personnel

MM.	BERGER	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
	DORCHE	Technologie Pharmaceutique

Professeurs sans chaire

MM.	BANSSILLON	Obstétrique
	ROMAN	Parasitologie
	BERTOYE	Bactériologie
	CIER Jean-François	Physiologie
	CHATONNET	Physiologie

Maîtres de Conférences-Agrégés

MM.	CIER André	Pharmacie et Pharmacologie
	PERROT Louis	Chimie organique et Toxicologie
	FEROLDI Jacques	Anatomie Pathologique
	CREYSSEL Roger	Chimie biologique et Médicale
	DUROUX Emile	Anatomie
	BRETTE René	Thérapeutique
	DUMONT Louis	Histologie
	THIVOLET Jean	Hygiène
	GARIN Jean-Paul	Parasitologie
	MORET Robert	Physique
	ODDOUX Lucien	Botanique et Cryptogamie

Agrégés en exercice

MM.	LECUIRE Jean	chargé d'enseignement	Neuro-chirurgie
	MATHIEU Jacques		Obstétrique
	MARION Joseph		Orthopédie
	RONT Maurice	chargé d'enseignement	Propédeutique Médicale
	VIGNON Georges	dº	Pathologie Médicale
	REVOL Louis	dº	Pathologie Médicale
	JAUBERT DE BEAUJEU	dº	Pathologie chirurgicale
	GUILLEMIN Georges	dº	Propédeutique chirurgicale
	BURTHIAULT René	dº	Obstétrique
	FRANCOIS René	dº	Pédiatrie, puériculture
	GUINET Paul		Médecine Générale
	SAUTOT Jean		Pathologie chirurgicale
	MARION Pierre		Chirurgie Générale
	MICHAUD Pierre		Chirurgie Générale
	GIGNOUX Marcel		Oto-Rhino-Laryngologie
	FREIDEL Charles		Stomatologie
	PLAUCHU Marcel		Médecine Générale
	TRAEGER Jules		Médecine Générale
	DEVIC Michel	chargé d'enseignement	Pathologie Médicale
	COLIN Marcel	dº	Médecine Légale
	GUYOTAT Jean	dº	Neurologie
	DUMONT Martial	dº	Obstétrique
	DURAND Louis	dº	Urologie
	de MOURGUES Georges	dº	Chirurgie Générale
	DESPIERRES Charles	dº	Médecine Générale
	FRANCILLON Jacques		Chirurgie Générale
	TOLOT François		Médecine du Travail
	SAUBIER Eugène		Chirurgie Générale
	COLOMB Daniel		Dermatologie
	SCHOTT Bernard		Neurologie, Psychiatrie
	BONAMOUR Georges		Ophtalmologie

Examinateurs de la Thèse

Pr. DECHAUME — Pr. SCHOTT

Pr. GUYOTAT — Pr. REVOL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550016_0011

A MES PARENTS

A MON FIANCE

A MES SOEURS

A MADEMOISELLE YVONNE CAILLAT

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DECHAUME
Professeur de Clinique Neuropsychiatrique et
d'Hygiène mentale.

C'est dans son service que nous avons eu le privilège d'être initiée à la psychiatrie.

Nous avons été très sensible à sa grande sollicitude à notre égard.

Nous lui exprimons ici notre respectueuse gratitude.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GUYOTAT

Nous tenons à le remercier vivement de nous avoir éclairée de ses conseils, et de nous avoir communiqué des observations de son service pour établir notre bilan.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE SCHOTT

Nous savons l'intérêt qu'il porte à l'étude de cette question. Nous le remercions d'avoir si aimablement accepté d'être membre de notre Jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR REVOL
Professeur de Pharmacie Galénique et Matière médicale.

Il s'est penché sur l'étude pharmacologique de la thiopropérazine, nous faisant bénéficier de ses connaissances pour l'élaboration de ce travail.

C'est à plus d'un titre que nous nous réjouissons de l'honneur qu'il nous fait d'être membre de notre Jury.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BECACHE

Médecin des hôpitaux psychiatriques.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse. Nous le remercions vivement pour ses conseils judicieux. Bien que nous n'ayons pas eu le privilège d'être interne dans son service, nous avons eu l'occasion de bénéficier de son enseignement particulièrement clair et précis.

A TOUS LES MEDECINS DU COMITE LYONNAIS DE RECHERCHES THERAPEUTIQUES

Aux médecins de l'hôpital psychiatrique du Vinatier.

A Monsieur le Docteur LAMBERT de l'hôpital psychiatrique de Bassens.

A Messieurs les Docteurs PERRIN et MAUREL de l'hôpital psychiatrique de Rouffach.

Nous les remercions pour nous avoir communiqué leurs observations ainsi que de nombreux renseignements complémentaires sur le devenir des malades.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MILLON
Médecin des hôpitaux psychiatriques.

La richesse de ses idées, le contact de son esprit élevé ont été pour nous la meilleure des formations.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BROUSSOLLE
Médecin des hôpitaux psychiatriques.

Il nous a guidée avec la bienveillance et la compréhension qu'il apporte dans toute relation humaine.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BEAUJARD
Médecin des hôpitaux psychiatriques.

Sa façon d'être avec les enfants, la valeur éducative de sa méthode ont été pour nous d'un grand enseignement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BALVET
Médecin des hôpitaux psychiatriques.

Nous apprécions journellement, dans son service, son grand respect de la personne humaine, son enseignement si riche et nuancé.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ACHAINTRE
Médecin des hôpitaux psychiatriques.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour l'aide précieuse qu'il nous apporte par ses conseils dans nos études psychiatriques.

A MONSIEUR LE DOCTEUR REQUET
Médecin des hôpitaux psychiatriques.

Nous avons passé un trop court séjour dans son service.

Nous lui souhaitons un prompt rétablissement et espérons un proche retour parmi nous.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERTHIER
Médecin des hôpitaux psychiatriques

Il nous a toujours accueilli dans son service avec affabilité.

Qu'il en soit ici remercié.

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT DU VINATIER

A MADEMOISELLE LABORIT
Secrétaire du Docteur BROUSSOLLE.

A MESDEMOISELLES N. ROJKOSS ET J. UGLIONE
Secrétaires du service libre des Docteurs BALVET-ACHAINTRE.

A MADEMOISELLE GIBAUD ET A MADAME TAILLANDIER
Assistantes Sociales du service libre des Docteurs BALVET-ACHAINTRE.

A MADEMOISELLE CARTIER ET A TOUTES LES INFIRMIERES
du service libre des Docteurs BALVET-ACHAINTRE.

I N T R O D U C T I O N

Une des dernières venues dans la famille originale des phénothiazines, la thiopropérazine (*), marque une étape importante dans l'évolution de la thérapeutique par les neuroleptiques.

Parmi les dérivés de la phénothiazine, on a vu apparaître des produits ayant chacun des propriétés particulières, des indications préférentielles, et il est possible maintenant de tracer les grandes lignes de l'évolution thérapeutique de ces dix dernières années.

La chlorpromazine, chef de file, avait été précédée par les essais d'application des antihistaminiques dans les maladies mentales. En 1950, ce fut l'application de la prométhazine ou traitement des états d'agitation par P. GUIRAUD et Mademoiselle C. DAVID (17). La thèse de A. BECACHE (3) montre l'action de la prométhazine dans les états maniaques (1953) et préconise ce produit en raison de son innocuité absolue.

La chlorpromazine, comme la prométhazine, possède le noyau phénothiazinique et elle est issue d'une série chimique où figurent des médicaments à action antihistaminique prédominante. Introduite en thérapeutique par LABORIT dans le cadre de l'hibernation artificielle en association avec d'autres drogues au sein de "cocktails lytiques", le chlorpromazine allait rapidement déborder le domaine de cette méthode particulière, en raison de ses propriétés pharmacologiques étendues et complexes. L'efficacité du produit employé seul permit à DELAY, DENIKER, HARL de codifier une cure psychiatrique à la chlorpromazine.

(*) La thiopropérazine a été étudiée sous le numéro de 7843 R.P et commercialisée par les Laboratoires SPECIA sous le nom de MAJEPTIL.

Les doses primitivement préconisées peuvent nous paraître actuellement faibles :

"par voie parentérale : de 75 à 100 mg par jour, et dans les cas rebelles, on peut aller jusqu'à une dose égale par os".

A de telles doses, l'efficacité était relativement modeste, surtout marquée dans les états d'agitation et les états anxieux ; les résultats étant très variables dans les schizophrénies.

Le Symposium de BALE, en novembre 1953, marque un progrès sensible, en faisant connaître la possibilité et la nécessité d'employer des doses plus élevées. On a vu guérir, avec des doses de 300 à 600 mg des syndromes schizophréniques et paraphréniques même de longue évolution, qui s'étaient avérés peu curables avec des doses inférieures.

Mais, en même temps que des doses plus hardies permettaient d'assister à de plus beaux succès thérapeutiques, elles ont aussi fait apparaître des effets secondaires qui n'ont pas manqué de retenir l'attention des cliniciens, en particulier les manifestations extrapyramidales.

Devant ces résultats, on a cherché à augmenter l'efficacité de la chimiothérapie en expérimentant les produits voisins de la chlorpromazine, ne différant que par les radicaux portés par le noyau phénothiazine. C'est dans cette série de recherches que les dérivés pipérazinés devaient s'avérer intéressants. La prochlorpémazine, primitivement utilisée comme antiémétique, d'où son premier nom spécialisé de Stémétil, se révèle plus efficace que les produits jusqu'alors proposés, dans les états délirants chroniques, surtout ceux où prédominaient les hallucinations auditives. Cette efficacité accrue allait de pair avec l'augmentation des phénomènes d'intolérance, crises paroxystiques précoces suffisamment spectaculaires et caractéristiques pour qu'elles reçoivent le nom du médicament (crises "stémétiliennes") avec spasmes, contractures, attitudes en opisthotonos, crises oculogyres ; augmentation de fréquence aussi des syndromes d'allure parkinsonienne et à une phase tardive, phénomènes hyperkinétiques avec acathisie, tasikinésie,

mouvements automatiques stéréotypés (tel le dandinement sur place).

Les auteurs furent frappés par la coïncidence fréquente des troubles neurologiques avec les améliorations cliniques, à propos de la prochlorpémazine s'est posé le problème de savoir s'il fallait chercher les produits les plus efficaces parmi ceux qui donnent le plus facilement des accidents neurologiques. Au laboratoire, les études faites en ce sens permirent d'isoler une phénothiazine sulfamidée voisine de la prochlorpémazine, porteuse comme elle d'une chaîne pipérazinique, la thiopropérazine.

Sur le plan pharmacodynamique, cette substance a montré une activité cataleptisante de 5 à I0 fois supérieure chez le rat à celle de la prochlorpémazine, I50 fois supérieure à celle de la chlorpromazine ; son activité antiémétique s'est montrée chez le chien 40 fois supérieure à celle de la prochlorpémazine et I50 fois supérieure à celle de la chlorpromazine. Les essais cliniques, dès I957, montrèrent de même la fréquence et la précocité des manifestations neurologiques extrapyramidales. C'est pourquoi le problème déjà soulevé à propos de la prochlorpémazine allait revêtir une particulière acuité avec la nouvelle substance.

Dans l'ensemble, on entrevoit que l'évolution des phénothiazines, partie de produits aux effets secondaires pratiquement nuls, mais d'efficacité restreinte, se ferait dans le sens de produits bien plus agressifs, mais aussi de plus en plus actifs. Faut-il rechercher systématiquement les incidents neurologiques ? Peut-on les éviter sans porter atteinte à l'activité thérapeutique ? Les travaux publiés jusqu'à ce jour apportent à ces questions des réponses assez divergentes, que nous analyserons ultérieurement. C'est l'une des raisons pour laquelle nous avons pensé qu'il serait intéressant d'apporter un nouveau bilan, fondé sur un nombre d'observations aussi grand que possible, afin d'essayer de faire le point de la question sur l'emploi de la thiopropérazine en psychiatrie.

CHAPITRE I

GENERALITES

G E N E R A L I T E S

I - BASE DE TRAVAIL

Le bilan que nous proposons des essais cliniques effectués avec la thiopropérazine, se fonde sur des observations dont l'hôpital psychiatrique du Vinatier fournit le plus grand nombre. Les hôpitaux psychiatriques de BASSENS et ROUFFACH offrent une participation importante. Les observations utilisées proviennent de services dont les médecins font partie du Comité Lyonnais de Recherches Thérapeutiques en Psychiatrie : Dr. Achaintre, Dr. Balvet, Dr. Beaujard, Dr. Bécache, Dr. Broussolle, Dr. Guyotat, de l'hôpital du Vinatier, ainsi que le Dr. Lambert, de l'hôpital psychiatrique de Bassens, les Drs. Perrin et Maurel de l'hôpital psychiatrique de Rouffach.

Notre travail porte sur 155 observations.

Nous avons d'abord utilisé un premier lot d'observations réunies par le Comité Lyonnais s'échelonnant sur une période de 2 ans de 1957 à 1959.

Nous avons ensuite recueilli quelques observations plus récentes (28) dans le service du Dr. Bécache, en étudiant tous les malades traités à la thiopropérazine depuis le 1er janvier 1960 au 1er septembre 1960.

Dans le Ier lot d'observations, nous avons connu et suivi personnellement certaines malades quand nous étions dans le service du Dr BROUSSOLLE. Pour toutes les observations, nous avons cherché des compléments d'information en allant dans les services ou en demandant des renseignements par écrit auprès des médecins-chefs des hôpitaux psychiatriques de BASSENS et ROUFFACH.

Nous avons suivi le devenir des malades jusqu'au Ier janvier I96I.

Sur nos I55 observations, nous avons presque le même nombre d'hommes et de femmes (78 hommes, 77 femmes).

En ce qui concerne les âges, nous avons à peu près autant de malades au-dessous de 35 ans qu'entre 35 et 55 et très peu au-dessus de 55 ans :

- 73 malades entre 35 et 55 ans
- 69 malades au-dessous de 35 ans
- I3 malades au-dessus de 55 ans (le malade le plus âgé avait 70 ans).

Le nombre réduit des malades au-dessus de 55 ans peut s'expliquer par une mesure de prudence vis-à-vis de ce nouveau neuroleptique de maniement délicat.

Quant au diagnostic des malades choisis, nous constatons une grande majorité de schizophrénies et surtout de schizophrénies d'évolution ancienne :

Sur 98 schizophrénies au total :
- 74 schizophrénies d'évolution ancienne
- 24 schizophrénies d'invasion et de Ière réinvasion.

En dehors des schizophrénies, dans les états aigus, nous avons :

- 9 bouffées délirantes
- I4 manies
- 4 mélancolies
- 2 confusions mentales

et dans les états chroniques, nous avons essentiellement :

- des psychoses hallucinatoires chroniques au nombre de I4,
- enfin un petit nombre de cas dans des catégories diverses :

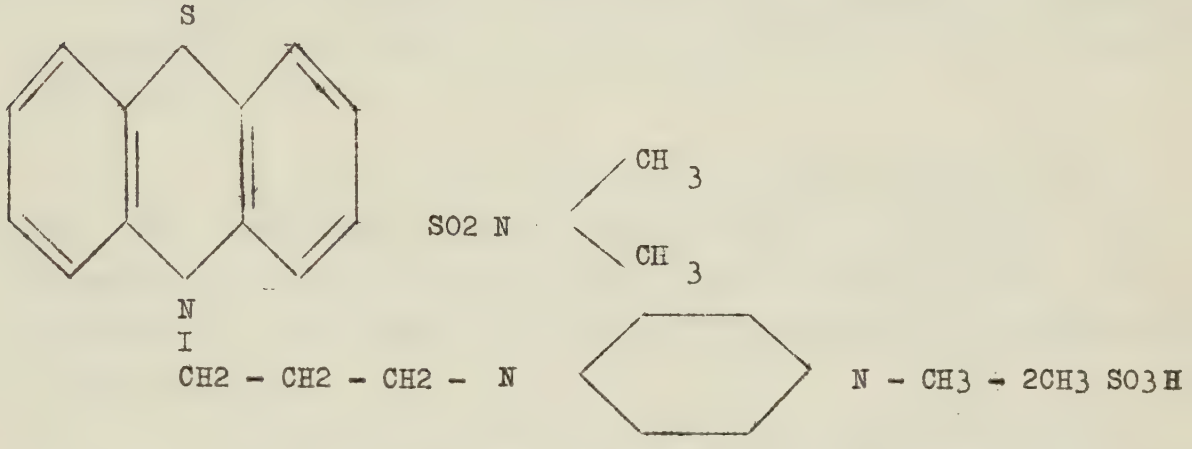
- I psychose maniaco-dépressive ancienne
- I hypomanie chronique
- 2 délires paranoïaques
- 2 délires d'imagination
- 3 cas de troubles du comportement chez les oligophrènes
- 2 cas de troubles du caractère chez les épileptiques
- 2 cas de névrose
- I cas de déséquilibre mental.

Dans ce choix des malades selon les diagnostics, on peut se demander s'il n'y a pas déjà, à l'origine, une idée préconçue des indications du 7843 R.P : il est certain que la grande majorité des schizophrénies dans nos observations est due non seulement à la fréquence de la maladie en général, mais aussi au fait qu'à cause de la gravité de son pronostic, les nouveaux produits y sont plus volontiers essayés. Il faut souligner qu'en plus, la thiopropérazine étant apparentée à la prochlorpémazine qui a déjà prouvé une certaine efficacité dans ce domaine, on pouvait supposer qu'elle aurait également une action favorable.

II - PHARMACOLOGIE

1) Constitution chimique

La thiopropérazine est la diméthylsulfamido - 3 (méthyl - 4" pipérazino) - 3' propyl - IO phénothiazine. Elle s'apparente à la prochlorpémazine par sa chaîne pipérazinique, mais elle en diffère par la substitution à l'atome de chlore d'une chaîne sulfamidique.



2) du point de vue de son activité pharmacodynamique, bien mise au point par Mme COURVOISIER, (3), on remarque que :

- la thiopropérazine ne possède pas ou peu les propriétés générales de la chlorpromazine, ou de la prométhazine: elle n'est, en effet, que très discrètement hypotensive, faiblement antiadrénalinique, ne présente aucune action antihistaminique, n'est guère hypothermisante.

- elle a peu d'effet sédatif : c'est ainsi que son effet potentialisateur de la narcose à l'éther est environ 3 fois $\frac{1}{2}$ moindre que celle obtenue par la chlorpromazine. De même, elle exerce un effet potentialisateur de la morphine 3 fois plus faible que celui de la chlorpromazine.

- Elle est pratiquement dépourvue aussi d'activité antisérotonine (32 fois moins que la chlorpromazine in vitro sur utérus de rate).

- Mais ce qui la caractérise essentiellement, ce sont ses activités anti-émétiques, cataleptisantes et cata-

tonisantes. Comme nous l'avons vu, l'activité antiémétique est 40 fois supérieure chez le chien à celle de la prochlorpémazine, I50 fois à celle de la chlorpromazine ; l'activité cataleptisante est chez le rat 5 à I0 fois supérieure à celle de la prochlorpémazine et I50 fois supérieure à celle de la chlorpromazine.

En outre, suivant la catalepsie, la catatonie apparait très progressivement : en effet, les animaux présentent une hypertonie de posture qu'on n'observe pas avec la chlorpromazine.

- D'autre part, DELAY (II) signale aussi comme un fait très intéressant chez le singe Rhésus l'apparition de phénomènes excito-moteurs à type d'instabilité motrice, de dyskinésies avec crises toniques et de mouvements continuels de mastication.

- La toxicité aiguë du produit est inférieure à celle de la chlorpromazine. Mais l'étude de la toxicité chronique révèle que si la mortalité est nulle chez le chien, la moitié des rats recevant par os 25 mgs/kg quotidiens sont morts, vraisemblablement par inanition partielle consécutive à l'état cataleptique provoqué par le produit.

Ainsi l'expérimentation de la thiopropérazine présente celle-ci comme un produit très actif, à manier avec précaution.

De par ses propriétés pharmacudynamiques, elle a une place bien particulière parmi les neuroleptiques. LAMBERT et REVOL (22), dans leur classification des neuroleptiques, opposent un groupe de produits ayant au maximum des effets catatonisants avec peu ou pas d'effet sédatif (groupe de droite de leur tableau) à un autre groupe de produits doués d'action sédative forte ou très forte et accessoirement d'effets catatonisants mineurs (groupe de gauche de leur tableau)

La thiopropérazine est ainsi considérée comme un dérivé phénothiazinique situé à l'extrème droite du tableau.

C H A P I T R E II

E T U D E C L I N I Q U E

Dans cette étude clinique, nous étudierons successivement :

- le mode d'administration de la thiopropérazine
- les résultats obtenus
- les manifestations neurologiques qu'elle déclenche.

Au cours de l'exposé de nos résultats, nous développerons les observations les plus intéressantes.

I - MODE D'ADMINISTRATION

Nous verrons d'après l'ensemble de nos observations quelles sont :

- les voies d'introduction utilisées
- la posologie
- la conduite des cures
- l'association de la thiopropérazine à d'autres thérapeutiques.

A - LES VOIES D'INTRODUCTION

Le produit a été donné :
- d'une part, par voie parentérale en ampoules dosées à 10 mg par injections intra-musculaires,
- d'autre part, par voie orale : en général, on a utilisé des comprimés dosés à 10 mg, très rarement des comprimés dosés à 1 mg, et des gouttes, chaque goutte équivalent à 1 mg.

La voie parentérale

a été parfois utilisée comme traitement d'attaque du fait de l'imprégnation assez rapide et suffisamment profonde qu'elle réalise ; elle est remplacée ensuite par la

voie orale comme traitement d'entretien dans des cures de durée moyenne (I5 à 40 jours) ou prolongée (au delà de 40 jours). Nous avons 33 cas de ce genre soit 2I % de nos observations,

- elle a aussi été utilisée seule dans des cures brèves. On a II % de cas de ce genre.

- très rarement, dans 5 % des cas, la voie parentérale a été utilisée après la voie orale, soit pour obtenir une plus grande efficacité, soit parce que le malade refusait ses comprimés.

Dans la majorité des cas : c'est la voie orale qui est utilisée seule : soit 94 cas (6I %).

Il nous reste enfin un nombre infime de cas (3 soit environ 2 %) où il y a des alternances dans l'utilisation des voies. Dans deux cas, cela correspond à une recherche d'efficacité supérieure avec augmentation de la posologie (augmentation maxima jusqu'à I60 et 200 mg per os, jusqu'à I20 mg I.M.). Dans le dernier cas, on a de nombreuses alternances, ce qui correspond à des raisons d'ordre pratique (suivant qu'on avait à sa disposition des ampoules injectables ou des comprimés).

On ne peut pas retenir de différence dans la tolérance générale du produit quelle que soit la voie utilisée.

Quant à la tolérance locale, la voie intra-musculaire expose aux mêmes inconvénients que les autres phénothiazines (douleurs, indurations) mais la modicité des doses, la brièveté des cures parentérales réduisent fortement de tels inconvénients.

B - POSOLOGIE

La posologie habituelle est nettement inférieure à celle des phénothiazines connues jusqu'à présent.

Les doses utiliséss ont varié de 5 mg tous les 2 jours à I20 mg par jour par voie parentérale et de Img à 200 mg par jour par os, ces doses minima et maxima étant des pôles atteints une seule fois.

On donnera d'abord une vue d'ensemble des doses utilisées en distingant 3 modes de prescriptions :

posologie faible : per os, inférieure à 30 mg par jour
par voie I.M., inférieure à 20 mg par jour.

posologie modérée : per os, supérieure ou égale à 30 mg, et inférieure à 60 mg
en I.M., supérieure ou égale à 20 mg, et inférieure à 50 mg.

posologie forte : per os, supérieure ou égale à 60 mg
en I.M., supérieure ou égale à 50 mg.

La posologie peut varier non seulement à l'intérieur d'une même catégorie, mais aussi d'une catégorie à l'autre, entre les doses faibles, moyennes, fortes.

Aussi, pour donner cette vue d'ensemble, nous ne tiendrons compte dans chaque cure que de la dose déterminante dans le résultat thérapeutique.

Nous distinguerons un ensemble de I62 cures : ce qui est un nombre plus élevé que le nombre de malades, car certains d'entre eux ont eu une 2ème ou 3ème cure d'un genre différent, soit par la posologie, soit par le caractère continu ou discontinu de la cure :

- 26 cures avec faible posologie, soit I6 %
- 39 cures avec forte posologie, soit 24 %
- 97 cures avec posologie modérée, soit 60 %

- 26 cures avec faible posologie.

La voie utilisée est presque uniquement la voie orale sauf dans un cas où la voie orale est précédée de la voie infra-musculaire. Les doses varient de I à 25 mg per os mais les doses les plus fréquentes sont I0 et 20 mg.

La seule dose donnée par voie I.M. correspond au minimum des doses injectables que nous avons dans les observations : 5 mg I.M. tous les 2 jours.

Dans la majorité des cas, à cette faible posologie correspondent des cures prolongées, ce qui n'est pas pour nous étonner.

- 39 cures avec forte posologie.

Les voies employées sont essentiellement la voie orale, secondairement la voie I.M. qui est utilisée soit seule, soit précédant la voie orale, ou plus rarement alternant avec elle.

Les doses per os varient de 60 à 200 mg par jour mais les doses les plus fréquentes sont de 60 à 80 mg.

La posologie I.M. varie de 50 mg à I20, mais le plus souvent, elle se situe autour de 60 mg.

Dans la grande majorité des cas, à cette forte posologie correspondent des cures brèves inférieures à I5 jours ; on trouve quelques cures de durée moyenne et de rares cures prolongées.

Apparemment, il est assez paradoxal de constater que les deux cas où sont atteintes les doses maxima font partie des cures prolongées. Mais il faut signaler que, d'une part, ces cures sont peu prolongées (I mois $\frac{1}{2}$) et que, d'autre part, la posologie augmentant progressivement, les doses

des premiers jours ne sont pas fortes ; les doses fortes sont d'une durée effective de I7 jours et I mois.

Dans l'ensemble, les doses fortes sont assez bien tolérées. Nous y reviendrons dans le chapître des manifestations neurologiques. Dans un cas, il y a une bonne tolérance de 60 mg par jour pendant un an ½.

- 97 cures avec posologie modérée.

Les doses per os varient de 30 mg à 50 mg par jour et les doses I.M. varient de 20 à 40 mg par jour.

Mais la posologie la plus fréquente est de 40 mg par jour per os et 30 mg par jour I.M.

Ce groupe des posologies modérées constitue la plus grande partie de nos cures. On y trouve tous les types de cure, de durée brève, moyenne ou prolongée.

2 - En ce qui concerne la répartition des doses dans la journée, la thiopropérazine a été donnée en général en 2 ou 3 prises (matin, midi et soir à l'occasion des repas. Comme le plus souvent, il n'y a pas de somnolence diurne, il n'est pas besoin de donner une plus forte dose le soir au coucher.

3 - Le choix de la posologie dépend de plusieurs facteurs :

- en ce qui concerne l'âge, les malades âgés de plus de 55 ans dans nos observations ont reçu des doses comparables à celle des malades plus jeunes.

- en ce qui concerne le sexe, il n'y a pas non plus de différence sensible. Il se trouve même que les doses maxima ont été données à des femmes.

- le poids joue un rôle, mais secondaire et non selon une relation proportionnelle.

- l'état physique : on a manifesté une certaine prudence vis-à-vis des déficiences organiques, bien que la tolérance du produit soit bonne sur le plan général, en dehors du domaine neurologique, comme nous le verrons.

- la voie d'introduction : la voie I M. étant plus active que la voie orale, nous avons vu qu'elle est utilisée à doses plus faibles.

- l'acuité du syndrome psychiatrique.

- enfin, facteur lié à la conception de l'action de la thiopropérazine, variable suivant les différents auteurs et qui sera l'objet d'une discussion ultérieure.

C - CONDUITE DES CURES

Nous avons 2 grands types de cures : continues et discontinues, en rapport avec cette conception variable de l'action de la thiopropérazine suivant les auteurs. Nous nous bornons, pour l'instant, à une simple description des types de cures de nos observations.

I - Nous avons très peu de cures discontinues : celles-ci sont au nombre de I2 (7 %). Deux genres sont à considérer :

- 6 cures discontinues avec une dose unique répétée, les prises étant séparées de quelques jours ou d'une semaine. Il y a de 2 à I6 prises consécutives. Les doses sont d'emblée modérées ou faibles, ne subissent que de petites variations (augmentation au début, diminution à la fin).

- 4 cures en séries de quelques jours, répétées, la durée de ces séries étant de 5 jours en moyenne avec un intervalle de I0 jours entre les séries. Le nombre des séries varie de 2 à 8. Les doses employées sont constantes : dans 3 cures, elles sont faibles, dans une cure, elles sont fortes (I00 mg).

- 2 cures alternantes avec un autre neuroleptique
I cure avec alternance d'un jour thiopropérazine, un jour lévomépromazine,
I cure avec alternance de 5 jours thiopropérazine, 5 jours chlorpromazine.
Ces cures alternantes se font à doses modérées et constantes

2 - LES CURES CONTINUES sont la grande majorité.
Elles sont au nombre de I50 parmi lesquelles :
- 42 cures brèves de durée inférieure à I5 jours
- 60 cures de durée moyenne (de I5 jours à 40 jours)
- 48 cures de durée prolongée (à partir de 40 jours et au-delà) la durée maxima dans nos observations est de 2 ans.

Dans toutes ces cures continues, nous allons étudier différents profils de cure suivant l'évolution de la posologie :
- les cures dont la posologie est constante,
- les cures dont la posologie augmente progressivement puis se stabilise en plateau avec arrêt brusque au bout d'un certain temps plus ou moins long,
- les cures qui ne différent des précédentes que par une dégression lente à la place d'un arrêt brusque après la stabilisation en plateau,
- quelques cures où la posologie est irrégulière déterminée par des variations accidentelles de la tolérance.

Les deux profils de cures les plus fréquents sont
- en Ier lieu : ceux dont la posologie augmente progressivement puis se stabilise en plateau, sans dégression terminale,
- en 2ème lieu : ceux dont la posologie est constante.

Même en ce qui concerne les posologies élevées, ce dernier profil de cure se retrouve avec une certaine fréquence.

On trouve, d'après cette étude, une assez grande variété de types de cures. Les diverses combinaisons essayées partent du souci de rechercher, d'une part, la meilleure efficacité et, d'autre part, la meilleure tolérance. Nous reprendrons la question ultérieurement.

D - ASSOCIATION A D'AUTRES THERAPEUTIQUES

La thiopropérazine a été employée en association avec d'autres thérapeutiques. La fréquence des différents types d'association est très variable. Certains types sont assez rares, tel

I - celui de l'association aux électro-chocs :

Nous en avons deux exemples dans nos observations. Dans un cas, l'association était simultanée lors d'une cure de II jours où la thiopropérazine était donnée à la dose de 20 mg I.M. par jour et où les électro-chocs étaient faits au rythme de un tous les deux jours, au nombre de 9 en tout.

Dans le 2ème cas, l'association a été successive : la thiopropérazine a été donnée à la dose de 20 mg par jour I.M. pendant I0 jours puis 30 mg par jour par os pendant un mois, suivie d'une série de 6 électro-chocs : I tous les 2 jours.

2 - Les exemples d'association à la lévomépromazine sont peu nombreux mais nous verrons plus loin qu'ils sont intéressants.

Ils sont au nombre de II. La dose de lévomépromazine est de I00 mg par jour en moyenne. Dans une de ces observations, il s'agissait d'une cure alternante dont nous avons déjà fait mention dans les types de cures (pendant 4 mois,

alternance d'un jour thiopropérazine à la dose de 40 mg per os, un jour lévomépromazine : 200 puis 400 mg).

Nous n'avons pas d'exemples d'association avec d'autres neuroleptiques sinon un seul avec la chlorpromazine, signalé précédemment dans les cures alternantes (alternance de 5 jours thiopropérazine à la dose de I0 mg par jour, 5 jours chlorpromazine : 200 mg par jour pendant 3 mois). Ce dernier exemple se trouve dans l'observation nº I0 qui sera exposée dans les résultats.

3 - Association aux antiparkinsoniens.

Cette association est extrêmement fréquente.

La plus employé des antiparkinsoniens est le trihexyphénidyle à la dose de 6 mg par jour en moyenne. Nous avons ensuite la kémadrine (3 à 4 comprimés de 5 mg par jour) et enfin, le chlorlydrate d'orphénadrine (6 comprimés par jour en moyenne).

4 - L'association de la thiopropérazine avec lévomépromazine et en même temps antiparkinsoniens se rencontre dans quelques unes de nos observations. Cette association tend à être de plus en plus utilisée actuellement.

5 - Association aux psychotoniques dans quelques cas : le produit utilisé est le phacétopérane à des doses variant entre 40 et 60 mg.

6 - Association aux antihistaminiques

Si la prométhazine est fréquemment employée par voie I.M. lors de manifestations neurologiques paroxystiques, elle est plus rarement employée de façon continue per os à la dose de 25 à 50 mg par jour.

7 - Enfin, l'association de la thiopropérazine à la vitaminothérapie (B. PP) est très fréquente, mais les vitamines sont rarement la seule association ; elles sont, en général, adjointes à un ou plusieurs des produits cités plus haut.

Nous verrons ultérieurement l'intérêt de ces associations au double point de vue des résultats thérapeutiques et de leur effet correcteur des manifestations neurologiques.

II - RESULTATS THERAPEUTIQUES

Pour plus de clarté, nous avons subdivisé un peu artificiellement nos résultats en 6 grands types :

tout d'abord les 2 premiers types font partie d'un même groupe où les malades sont suffisamment améliorés pour pouvoir sortir (il n'est pas tenu compte de la stabilité de ces résultats après la sortie. Nous y reviendrons à propos de l'étude du devenir des malades).

I - Rémissions ou grandes améliorations (améliorations ++++).

Ces cas se caractérisent :

- par la rapidité de transformation du tableau clinique ou effet spectaculaire.
- par la bonne qualité du résultat (par exemple, excellente critique du délire).

2 - Moyennes améliorations (améliorations +++).

Ici, l'anélioration se fait plus progressivement et sans être aussi profonde, elle permet tout de même d'envisager la sortie.

Les deux types suivants sont ceux où les malades sont insuffisamment améliorés pour pouvoir sortir. Nous avons :

3 - Des améliorations appréciables (améliorations ++) comprenant :

- d'une part, un type assez banal d'amélioration partielle persistante,
- d'autre part, un type qui traduit une particularité de l'action de la thiopropérazine par l'effet spec-

taculaire, mais celui-ci est trop transitoire (durant de quelques heures à quelques jours).

4 - Les légères améliorations (amélioration +) où l'amélioration est très partielle.

Les 2 derniers types où il n'y a aucune amélioration :

5 - Les échecs où rien n'est changé au tableau clinique (résultat 0).

6 - Les aggravations, très rares (résultat -), où le tableau clinique est modifié dans un sens défavorable.

Ces différents types de résultats étant définis, nous allons étudier successivement :

- comment ils se répartissent en fonction des diagnostics.
- le rôle des associations thérapeutiques.
- le devenir des malades.

I - Répartition des résultats en fonction des diagnostics.

Au cours de cet exposé, nous donnerons des exemples tirés de nos observations.

A) Nous commencerons par le vaste groupe des schizophrénies.

Il s'agit d'un groupe complexe dans lequel il nous a fallu distinguer des catégories aussi homogènes que possible, que nous devons au préalable définir.

Nous avons établi une première différenciation entre les schizophrénies aigües et les schizophrénies chroniques.

- Dans les schizophrénies aigües, nous entendons effectuer la division suivante :

- schizophrénies récentes d'invasion et de première réinvasion. Les réinvasions ultérieures tombent dans la catégorie suivante :

- schizophrénies anciennes d'évolution intermittente.

- Dans les schizophrénies chroniques (qu'il serai préférable d'appeler schizophrénies anciennes d'évolution continue), nous plaçons les malades qui sont à l'hôpital depuis au moins 2 ans.

A l'intérieur de chacune de ces catégories, schizophrénies aigües et chroniques, nous avons établi la distinction entre schizophrénies hébéphréno-catatoniques et schizophrénies paranoïdes. Nous avons mis à part un cas d'invasion à type de dépression atypique.

Nous avons été conduits à choisir cette classification par la constatation du fait que les neuroleptiques ont d'autant plus de chances d'avoir une action sur la schizophrénie que celle-ci est plus aigue et d'évolution plus récente.

Nous allons rassembler les résultats du groupe des schizophrénies dans un tableau que nous interprèterons ensuite.

Ce tableau montre, d'abord, que si dans l'ensemble des schizophrénies, nous avons 32 % d'améliorations permettant la sortie :

- sur 24 schizophrénies d'invasion et de Ière réinvasion, on a I6 améliorations permettant la sortie, soit exactement 2/3 des cas.

- sur 28 schizophrénies anciennes d'évolution intermittente, nous en trouvons II soit 44 %.

TABLEAU I

Diagnostics	Nb de cas	Résultats ++++	+++	++	+	0	-
I Schizophrénies aigües d'invasion et de première réinvasion							
Hébéphréno-catatoniques	I5	5	3	3	I	3	0
Paranoïdes	8	4	4	0	0	0	0
Invasion atypique (dépression)	I					I	
II Schizophrénies anciennes intermittentes (réinvasions ultérieures)							
Hébéphréno-catatoniques	I2	3	3	2	3	I	0
Paranoïdes	I6	2	3	6	4	I	0
III Schizophrénies chroniques							
Hébéphréno-catatoniques	26	2	0	9	6	8	I
Paranoïdes	20	0	2	5	6	7	0
TOTAL	98	I6	I5	25	20	2I	I

- enfin sur les 46 schizophrénies chroniques, nous en trouvons 4 soit 9 %.

Nous ne sommes pas étonnés de la grosse différence dans les résultats de ces trois catégories.

Mais ce qu'il y a de particulièrement intéressant, c'est la proportion très élevée dans les schizophrénies d'invasion et de première réinvasion des améliorations permettant la sortie (2/3 des cas) et surtout parmi elles des rémissions (39 %).

Dans les schizophrénies anciennes d'évolution intermittente, sur 44 % d'améliorations permettant la sortie, nous avons I7 % de rémissions. En outre, parmi les schizophrénies chroniques, les 9 % d'améliorations permettant la sortie (dont la moitié sont des rémissions), sont vraiment à mettre à l'actif de la thiopropérazine en raison du contraste introduit dans le tableau clinique par rapport à l'état antérieur.

Dans les schizophrénies aigües d'invasion et de première réinvasion, les formes paranoïdes sont bien mieux influencées que les formes hébéphréno-catatoniques. La différence semble beaucoup plus marquée que celle que l'on constate avec les autres neuroleptiques. En effet, compte tenu de leur nombre assez restreint, les formes paranoïdes se distinguent nettement des formes hébéphréno-catatoniques puisqu'elles sont toutes classées dans les améliorations permettant la sortie.

Par contre, la différence entre les deux formes s'estompe quand on passe aux schizophrénies anciennes et aux schizophrénies chroniques.

D'autre part, il est intéressant de voir que nous avons dans les schizophrénies chroniques, un pourcentage important d'améliorations qui sont appréciables sans toutefois permettre la sortie : soit 30 %.

Dans les schizophrénies anciennes : 28 % d'améliorations appréciables.

Dans les schizophrénies récentes : I2 % d'améliorations appréciables.

En ce qui concerne les améliorations légères, nous en avons peu dans l'ensemble relativement aux autres améliorations. Elles sont plus fréquentes dans lesschizophrénies chroniques et anciennes, soit :

- 26 % dans les schizophrénies chroniques
- 25 % dans les schizophrénies anciennes
- 4 % dans les schizophrénies récentes.

Quant aux échecs, si on considère le groupe total des schizophrénies, ils s'observent dans la proportion de 22 %, mais on remarque que les 3/4 de ces échecs se trouvent dans des schizophrénies chroniques particulièrement rebelles.

Enfin, à propos des aggravations, celles -ci sont très rares. Nous en relevons 3 dans l'ensemble de nos observations dont une appartient au groupe des schizophrénies que nous étudions, une autre appartient à la confusion mentale, une autre à la mélancolie. Nous les analysons ensemble dès maintenant en raison de leur petit nombre.

Le terme d'aggravation lui-même peut être discuté. En effet, dans un cas, elle consistait en une augmentation de l'état catatonique antérieur, ce qui peut être considéré comme une manifestation de l'action cataleptisante du médicament, apparaissant isolément, telle qu'elle a été mise en évidence sur le plan pharmacodynamique.

Dans les deux autres cas, il s'agissait d'anxiété.

Ces phénomènes ont plutôt la valeur d'incidents apparaissant en l'absence d'améliorations et cessant dès l'arrêt de la thiopropérazine. Nous étudierons en détail

ces incidents après l'exposé de tous nos résultats thérapeutiques.

Si les données numériques de nos résultats ont un certain intérêt, c'est surtout la nature des améliorations qui va donner au traitement à la thiopropérazine son cachet particulier.

Nous allons, pour cela, donner à titre d'exemples les observations les plus typiques à propos de chacune des formes d'améliorations.

- Nous verrons d'abord des exemples de rémissions

OBSERVATION Nº I : schizophrénie aigüe d'invasion à forme paranoïde : Am...., homme de 26 ans hospitalisé pour la première fois à l'occasion d'une invasion schizophrénique de type paranoïde avec délire hallucinatoire mystique, nombreux néologismes : il veut prouver l'existence de Dieu grâce aux paradoxes ; "les jetons" veulent le mettre à l'épreuve.

L'amélioration est spectaculaire : en quelques jours de traitement à la thiopropérazine, son contact s'améliore, il devient plus sociable, ses hallucinations auditives disparaissent puis il fait son auto-critique. Son séjour est remarquablement bref : sort après I3 jours d'hospitalisation. Il a reçu des doses de thiopropérazine de I0 mg I.M. le premier jour puis 20 mg le deuxième jour puis 30 mg par jour I.M. pendant 7 jours. Il a reçu également 6 mg de trihéxyphénidyle et n'a pas présenté de manifestations neurologiques.

OBSERVATION Nº 2 : schizophrénie aigüe de Ière réinvasion à forme paranoïde : Al...., homme de 32 ans, hospitalisé pour la 2ème fois à l'occasion de réinvasion schizophrénique de type paranoïde avec thème délirant de

persécution et d'influence : il se sent traqué, n'est pas libre de ses actes. Il est agressif, déclare qu'il faut frapper pour que tout rentre dans l'ordre.

Au cours de sa Ière hospitalisation, il a été traité par la lévomépromazine puis par une cure de Sakel à la suite de laquelle, il est sorti avec un traitement de post-cure à la lévomépromazine.

Lors de son hospitalisation actuelle, il reçoit d'abord pendant un mois un traitement de tranquillisants banals puis il reçoit la thiopropérazine à la dose de IO mg I.M. le Ier jour, 20 mg I.M. le 2ème jour, puis 30 mg per os pendant 5 jours.

Il n'a pas de trihexyphénidyle.

Très bon résultat observé 2, 3 jours après l'arrêt du médicament, cet arrêt étant motivé par un état parkinsonien pénible qui disparait ensuite progressivement alors que l'amélioration se manifeste. Le malade devient souriant, sociable, puis il fait une bonne critique de ses troubles. Il sort un mois après le début du traitement à la thiopropérazine.

OBSERVATION N° 3 : schizophrénie aigüe de Ière réinvasion à forme hébéphréno-catatonique : Ga...., homme de 26 ans. Ière réinvasion schizophrénique hébéphréno-catatonique avec discordance : barrages, ambivalence ; automatisme mental : entend des voix qui l'empêchent de manger.

Au cours de sa Ière hospitalisation, il a reçu des électro-chocs, puis de la chlorpromazine puis une cure de Sakel qui a permis sa sortie. Lors de son hospitalisation actuelle, il reçoit une Ière cure de thiopropérazine de 50 jours (per os : IO mg par jour pendant les 5 premiers jours puis I5 mg par jour ensuite) : on assiste à une améliora-

tion spectaculaire en 2 jours avec un véritable débloquage, auto-critique avec compréhension du traitement, impression de guérison complète. Mais on doit arrêter le traitement à cause d'un état parkinsonien (n'a pas de trihexyphénidyle, n'a qu'un comprimé de prométhazine par jour adjoint à son traitement de thiopropérazine).

Rechute à l'arrêt du traitement.

Après un mois, on donne de la prochlorpémazine qui entraîne une amélioration inférieure à celle obtenue avec la thiopropérazine tout en aggravant le syndrome parkinsonien malgré le trihexyphénidyle, ce qui nécessite l'arrêt du traitement après 2 mois.

On administre alors du phacétopérane. Le syndrome neurologique s'améliore.

Après I5 jours d'arrêt de la prochlorpémazine, on reprend la thiopropérazine avec le phacétopérane (5 puis I0 mg per os, par jour de thiopropérazine, 40 mg par jour de phacétopérane pendant I5 jours). A nouveau, on assiste à un rapide débloquage mental s'associant au débloquage neurologique. Le malade sort pratiquement guéri.

OBSERVATION Nº 4 : schizophrénie aigüe d'invasion à forme hébéphréno-catatonique : Lau...., homme de 30 ans Ière hospitalisation pour invasion schizophrénique hébéphréno-catatonique avec mutisme puis écholalie, discordance de son comportement. Au cours de son hospitalisation actuelle, il est d'abord traité par l'acépromazine pendant 6 jours. On note alors une légère amélioration (meilleur contact, dit entendre des voix) puis pendant 2 mois, il reste sans traitement car envoyé en service chirurgical. Revient semi-catatonique. On donne alors de la thiopropérazine : per os : I0 mg par jour pendant 4 jours puis 25 mg par jour pendant 2 jours. On arrête le traitement au

bout de 6 jours à cause de crises stémétiliennes. On donne du trihéxyphénidyle et on reprend le traitement le surlendemain, mais on ne peut le poursuivre plus d'un jour car il y a récidive des crises stémétiliennes.

Quoi qu'il en soit, l'amélioration est spectaculaire : le malade se débloque rapidement à vue d'oeil, il parle à ses voisins, écrit à sa famille, sa logeuse. Se remémore et raconte son expérience délirante avec autocritique, ce qui permet une analyse rétrospective du diagnostic (hallucinations auditives, idées d'influence, mentisme, impression de bloquage). Le malade sort I7 jours après le début du traitement à la thiopropérazine.

OBSERVATION Nº 5 : schizophrénie aigüe ancienne intermittente à forme hébéphréno-catatonique : De...., homme de 3I ans. Schizophrénie ancienne évoluant depuis 6 ans sur le mode intermittent. Nouvelle réinvasion hébéphréno-catatonique avec autisme, apragmatisme, mutisme. Lors de ses hospitalisations antérieures, il a eu 2 cures de Sakel, avec plusieurs cures de chlorpromazine ; tantôt ces cures n'ont pas eu une action suffisante, tantôt ont permis la sortie.

Au cours de l'hospitalisation actuelle, il reçoit pendant 7 jours 400 mg par jour de chlorpromazine, sans résultat. On donne ensuite la thiopropérazine en faisant une cure de 2 mois, 7 jours avec 2 interruptions : l'une de 5 jours à cause de tasikinésie, l'autre de 4 jours avant un électro-encéphalo-gramme (avec 80 mg par jour per os pendant I mois puis 60 mg par jour pendant I mois 7 jours). Le malade reçoit pendant toute la cure 6 mg de thihexyphénidyle/jour.

L'amélioration est spectaculaire : le dialogue est aisé, on le tire d'un long rêve. Il explique le mutisme des jours précédents par l'obligation où il était d'écouter

des voix et d'y répondre. Dès le Ier arrêt du traitement à cause de la tasikinésie, il rechute avec réapparition de l'activité délirante hallucinatoire au bout de 2 jours.

On reprend le traitement après 5 jours. Nouvelle amélioration.

Lors d'une 2ème interruption de 4 jours non plus pour tasikinésie mais avant un électro-encéphalo-gramme : nouvelle rechute. On reprend une 2ème fois le traitement et l'amélioration réapparait aussitôt; le malade sort (I mois 7 jours après la dernière reprise du traitement) avec un traitement de post-cure à la thiopropérazine 30 mg par jour.

OBSERVATION Nº 6 : schizophrénie aigüe ancienne intermittente à forme paranoïde : Beh...., femme de 45 ans Schizophrénie ancienne évoluant depuis IO ans sur le mode intermittent. Fait une nouvelle réinvasion paranoïde avec délire hallucinatoire de persécution, instabilité émotionnelle avec phases d'exaltation de l'humeur et de dépression.

Lors de ses hospitalisations antérieures, elle a eu plusieurs cures de chlorpropazine, une cure de réserpine, une cure de Sakel, donnant des améliorations permettant la sortie mais incomplètes, enfin une cure de 67IO R.P. donnant un syndrome extrapyramidal intense de type stémétilien, mais une amélioration supérieure. A la sortie, elle avait un traitement de post-cure à la chlorpromazine. A la suite d'une nouvelle rechute, elle revient dans le service et a une cure de thiopropérazine de 24 jours (per os : 30 mg par jour sans association de trihexyphénidyle) avec une interruption de 2 jours motivée après le 4ème jour par un syndrome extra-pyramidal à type de crises stémétiliennes fortes. Pendant l'interruption, on donne de la lévomépromazine : 50 mg I.M. que l'on continue lors de la reprise du traitement à la thiopropérazine qui est beaucoup mieux tolérée.

L'amélioration qui se produit progressivement au cours du traitement est surtout remarquable par sa qualité: bonne critique des idées délirantes, la malade est détendue. Elle sort IO jours après l'arrêt de la cure avec de la lévomepromazine en post-cure.

OBSERVATION Nº 7 : schizophrénie aigüe intermittente à forme paranoïde : Mo...., femme de 38ans
Schizophrénie aigüe paranoïde ancienne évoluant depuis quelques années, avec délire de persécution, hallucinations auditives, hallucinations cénesthésiques, intuitions délirantes, impression d'étrangeté, de transformation, de mauvaise influence : dans sa maison, la malade a l'impression que les objets se déplacent tout seuls, que les miettes tombent sur ses vêtements, que des personnes viennent détourner son mari et ses enfants. Son mari est tout transformé ; c'est un sosie.

Automatisme mental - Barrages - Comportement discordant - Agressivité dans sa famille.

Plusieurs séjours antérieurs : lors des deux premiers séjours, a été améliorée suffisamment pour sortir, une fois par des électro-chocs, une autre fois par de la chlorpromazine.

Lors d'un séjour ultérieur, elle a reçu de la prochlorpémazine qui permet aussi sa sortie, mais la malade reste un peu rigide, hautaine, a peu de contact et rechute.

La prochlorpémazine n'a plus d'action.

On essaie la thiopropérazine : cure de un mois (per os : 30 mg par jour avec 6 mg de trihexyphénidyle). Pas d'incident durant le traitement à l'hôpital. Pour la Ière fois, on assiste à une véritable transformation du tableau clinique avec bon contact et critique des idées délirantes.

"Maintenant je trouve mon mari normal. Je le voyais tout transformé car j'étais malade. J'ai dit aussi des tas de bêtises. Je comprends maintenant que c'était la maladie". La thiopropérazine étant "son médicament", on le donne à la malade en post-cure : 30 mg par jour.

OBSERVATION Nº 8 : schizophrénie chronique hébéphréno-catatonique : Be...., femme de 4I ans. Schizophrénie chronique hébéphréno-catatonique très autistique évoluant depuis II ans.

Elle a reçu des électro-chocs donnant une amélioration passagère au début de sa maladie ; gardée ensuite dans sa famille sans traitement quelques années, puis réhospitalisée : la réserpine a échoué, puis la prochlorpémazine et la chlorpromazine ont donné "un léger mieux mais non évident".

Elle a eu ensuite de la thiopropérazine d'abord en cure continue pendant 6 mois (per os : 20 mg le Ier jour puis I0 mg par jour) puis un mois après l'arrêt du traitement reprise de la thiopropérazine en cure discontinue (4 séries de 5 jours avec intervalle de I0 jours, à la dose de I0 mg par jour).

L'amélioration est spectaculaire dès les premiers jours de la Ière cure : le syndrome autistique s'estompe, le contact se transforme. Elle est propre, travaille à l'ergothérapie.

L'amélioration est apparue brusquement après une manifestation neurologique paroxystique : I crise stémétilienne survenue le lendemain du début du traitement, seule crise aigüe de cette cure. Mais celle-ci a dû être interrompue après 6 mois à cause d'un état parkinsonien (n'a pas reçu de trihexyphénidyle). L'état parkinsonien ayant rétrocédé, on a repris la thiopropérazine en cure discontinue. La malade sort un mois après cette reprise ayant eu 4 séries. On continue les séries en post-cure.

Ces observations de rémissions que nous venons de citer à propos de chaque groupe de schizophrénies montrent très nettement les caractéristiques de l'action de la thiopropérazine.

Mais avant de les exposer, nous rapporterons un exemple des autres catégories d'améliorations où certaines des caractéristiques apparaissent également.

- Voyons un exemple d'amélioration moyenne :

OBSERVATION Nº 9 : schizophrénie chronique à forme paranoïde : Ma...., femme de 40 ans. Schizophrénie chronique paranoïde avec délire mystique hallucinatoire (hallucinations auditives et psychiques). Impulsivité. Discordance dans son comportement. Evolution continue depuis 1950. A eu des électro-chocs, une cure de Sakel, chlorpromazine et réserpine, tous sans succès. Elle reçoit ensuite de la thiopropérazine : une 1ère cure d'un mois avec per os : 20 mg le 1er jour, puis 40 mg par jour. La cure a été interrompue par manque de médicament, qui a été remplacé par l'alimémazine pendant 15 jours. Puis on a pu reprendre le traitement à la thiopropérazine. La 2ème cure a duré un mois 4 jours avec 30 puis 40 puis 50 mg par jour. La malade ne présente comme incident au cours des 2 cures qu'un léger tremblement (n'a pas de trihexyphénidyle).

Le résultat est bon, la malade retrouvant une activité sociale absolument normale malgré l'absence de guérison totale. L'amélioration se produit 3 jours après le début du traitement, frappant par la qualité du contact. Mais il persiste un délire curieusement mêlé à une certaine auto-critique. L'arrêt du traitement par manque de produit et le passage à l'alimémazine pendant 15 jours donnent lieu à une rechute.

La reprise de la thiopropérazine est aussitôt suivie d'une nouvelle amélioration. La malade a un comportement normal malgré la persistance de quelques hallucinations dont elle est capable de se désintéresser. On substitue alors à la thiopropérazine de la prochlorpémazine. Elle ne rechute pas et elle sort avec un traitement de post-cure à la prochlorpémazine. Travaille au dehors. - Exemple d'amélioration appréciable.

OBSERVATION Nº IO : Schizophrénie chronique à forme hébéphréno-catatonique : So...., femme de 33 ans. Evolution de la maladie depuis de nombreuses années. A eu tout d'abord une cure de Sakel sans effet puis des électro-chocs qui l'ont transitoirement améliorée, puis plusieurs cures de chlorpromazine dont la dernière a permis une sortie. Depuis 3 ans, échec de la lévomépromazine, reprise de la chlorpromazine qui ne fait plus rien. Est indifférente, apragmatique. Sur ce fond : impulsivité, agressivité, discordance.

On essaie alors la thiopropérazine donnée d'abord en cure discontinue : 8 séries de 5 jours séparées par un intervalle de IO jours à la dose de IO mg par jour per os. Après 4 mois de traitement à la chlorpromazine, on reprend la thiopropérazine sous forme d'alternance avec la chlorpromazine : pendant 3 mois, 5 jours l'une (IO mg par jour) puis 5 jours l'autre (200 mg par jour) puis on administre la thiopropérazine en prises uniques (I prise I fois par semaine à la dose de 30 mg) pendant un mois puis reprise de l'alternance chlorpromazine et thiopropérazine pendant 3 mois, ensuite cure de chlorpromazine seule pendant plusieurs mois, enfin reprise de la thiopropérazine en cure continue per os : IO mg par jour, associée à 50 mg de lévomépromazine.

La malade a présenté comme incidents au cours de ces différentes cures, des bouffées d'anxiété accompagnant de petites reviviscences psychotiques lors des séries, de la sialorrhée après les doses uniques ; n'avait pas de trihexyphénidyle qui n'a été ajouté que lors de la 2ème reprise de la thiopropérazine avec association de lévomépromazine.

L'amélioration est spectaculaire en éclair lors des séries. Elle apparait parfois après une bouffée d'anxiété avec une petite reviviscence psychotique (plus impulsive et agressive) 2, 3 jours après le début de la série.

La malade semble sortir d'un long rêve. Dit "quand j'était morte". S'intéresse à l'entourage. Remarque des objets:"tiens, je ne les avais pas remarqués". Elle s'occupe spontanément, fait son lit, aide même une fois à faire les vitres. Pour la Ière fois, réclame ses comprimés. Chaque fois, l'action est soudaine mais éphèmère. Redevient opposante, agressive, C'est alors qu'on lui redonne de la chlorpromazine pendant quelques mois. Il se produit un léger mieux puis une rechute. On reprend la thiopropérazine en alternance avec la chlorpromazine, ce qui donne une amélioration entre les séries, meilleure qu'avec la chlorpromazine seule. Les prises uniques données ensuite pendant un mois ne modifient pas davantage le tableau clinique. On reprend l'alternance thiopropérazine, chlorpromazine pendant 3 mois où se produit la même amélioration que précédemment puis rechute. On redonne de la chlorpromazine quelques mois. La malade allant à nouveau nettement moins bien, on reprend la thiopropérazine qui l'avait le plus améliorée, associée à de la lévomépromazine 50 mg et du trihexyphénidyle : 6 mg.

A la fin de cette longue histoire thérapeutique, on voit que les améliorations spectaculaires du début ont été très transitoires. Cependant la malade a tiré

bénéfice à la longue de ce traitement : son contact est meilleur, elle est moins impulsive.
- Exemple de légère amélioration.

OBSERVATION Nº II : Eg...., femme de 44 ans. Schizophrénie chronique paranoïde avec délire incohérent, indifférence, discordance dans son comportement. Evolution de la maladie depuis de nombreuses années. A eu des électro-chocs qui ont eu peu d'effet, de la réserpine puis de la prochlorpémazine qui ont donné une petite amélioration de son comportement. Elle reçoit alors de la thiopropérazine pendant plusieurs mois et la cure se poursuit au moment où l'on recueille l'observation : per os 30 mg par jour pendant 20 jours puis I0 mg par jour. La malade a présenté comme incident un tremblement notable, ce qui a nécessité au bout de 20 jours l'augmentation du trihexyphénidyle à I2 mg et la réduction des doses à I0 mg.

L'amélioration est légère : la malade a surtout un meilleur contact. Elle est beaucoup plus accessible, moins glacée, s'exprime plus volontiers. Mais le fond schizophrénique reste inchangé.

A la suite de cette série d'observations montrant les résultats thérapeutiques obtenus dans les schizophrénies : groupe réunissant les problèmes psychiatriques les plus difficiles en raison de la profondeur de l'atteinte de la personnalité, nous pouvons, d'ores et déjà, dégager les caractéristiques qui confèrent à la thiopropérazine son originalité.

- Tout d'abord, nous avons retrouvé le fait qui a frappé tous les observateurs : le caractère spectaculaire de nombre d'améliorations. On assiste alors, au début de la cure (de quelques heures à quelques jours après le début) à une transformation complète du tableau clinique : ainsi, par

exemple, telle malade depuis longtemps très apragmatique, indifférente et discordante dans son comportement (schizophrénie chronique à forme hébéphréno-catatonique : observation nº 9), brusquement semble sortir d'un long rêve, parle, s'intéresse à l'entourage, remarque des objets : "tiens, je ne les avais pas remarqués", pour la première fois, réclame ses comprimés, s'occupe spontanément.

Tel autre malade (invasion schizophrénique à forme hébéphréno-catatonique : observation nº 4), muet, puis écholalique, discordant dans son comportement, se débloque à vue d'oeil, parle à ses voisins, écrit à sa famille, à sa logeuse.

Tel autre malade, très délirant, halluciné (invasion schizophrénique à forme paranoïde : observation nº I), disant que les "jetons" veulent le mettre à l'épreuve est en quelques jours transformé : les hallucinations disparaissent. Son contact se normalise. Il devient sociable et fait la critique de ses idées délirantes.

Dans ces exemples, transparait un autre caractère lié au précédent : c'est l'aspect qualitatif des améliorations obtenues avec la thiopropérazine. Alors que l'action des autres neuroleptiques non pipérazinés présente un aspect de sédation prédominant, la thiopropérazine est particulièrement douée, au contraire, d'un pouvoir de réorganisation de la personnalité, conférant à celle-ci un nouveau dynamisme. On a l'impression que le point d'impact du médicament se situe au noyau même de la psychose. On comprend, alors, que le bouleversement qui en résulte, au lieu d'aboutir directement à une restructuration normale, peut produire parfois une véritable reviviscence psychotique précédant l'amélioration. Nous en avons un exemple sur le mode mineur dans l'observation nº IO : schizophrénie chronique à forme hébéphréno-catatonique où la reviviscence se manifeste par une recrudescence de l'impulsivité, de l'agressivité avec une bouffée d'anxiété très

intense. Cette reviviscence semble surtout se produire chez d'anciennes malades au long passé schizophrénique, et il faut noter que l'amélioration spectaculaire qui lui succède dans ces cas reste très souvent éphémère. On rencontre de tels exemples dans le groupe des améliorations dites appréciables - (++).

- Indépendamment du caractère spectaculaire de bien des améliorations, on trouve un autre aspect qualitatif de l'action de la thiopropérazine.

Dans les grandes améliorations (++++), l'excellente autocritique vient témoigner de la profondeur du résultat obtenu. Dans l'exemple de l'observation nº 4 (invasion schizophrénique à forme hébéphréno-catatonique), le malade racontant son expérience délirante avec une bonne auto-critique permet de faire une analyse rétrospective du diagnostic : il exprime son impression de bloquage, ses hallucinations auditives, ses idées d'influence. Il décrit son mentisme. Un autre malade, de l'observation nº 5 (schizophrénie aigüe d'évolution ancienne intermittente à forme hébéphréno-catatonique), explique son mutisme par l'obligation où il était d'écouter des voix et d'y répondre. Citons encore un exemple où une malade appelle "période chimérique" la période qui correspond à sa réinvasion schizophrénique.

Dans les moyennes améliorations, on peut aussi mettre en évidence l'action en profondeur de la thiopropérazine, même quand celle-ci n'est pas complète.

Ainsi, par exemple, dans l'observation nº 9 (schizophrénie chronique à forme paranoïde), la malade, bien que la guérison ne soit pas complète avec persistance d'un délire curieusement mêlé à une certaine auto-critique, est transformée par la qualité de son contact.

Dans les améliorations appréciables (++), on retrouve de même la profondeur de l'action de la thiopropérazine, se révèlant, par exemple, dans la réflexion de cette malade (observation nº IO : schizophrénie chronique à forme hébéphréno-catatonique) qui dit : "quand j'étais morte" en parlant de son état antérieur.

Enfin, dans les légères améliorations (+) où le résultat constaté est très partiel, on retrouve encore la même note qualitative prédominante : malgré la persistance du syndrome schizophrénique fondamental, c'est l'amélioration du contact, aussi peu ébauchée qu'elle soit, qui constitue l'indice discret mais tangible du réveil suscité par la thiopropérazine.

- L'efficacité de la thiopropérazine dans nos observations de schizophrénie apparait encore plus nettement si on la compare aux autres thérapeutiques antérieures.
- Dans plusieurs cas, on s'est trouvé en présence d'un échec complet ou partiel des thérapeutiques antérieures avant l'amélioration à la thiopropérazine. C'est le cas de l'observation nº 9 où électro-chocs, chlorpromazine, cure de Sakel, réserpine ont tous échoué alors que la thiopropérazine a donné une moyenne amélioration (+++).
- Il existe des cas où après l'amélioration par les thérapeutiques psychiatriques classiques, apparait un épuisement de l'efficacité de celles-ci. On assite alors à une amélioration souvent remarquable avec la thiopropérazine. Ainsi dans l'observation nº 5, le malade a reçu deux cures de Sakel et plusieurs cures de chlorpromazine avec amélioration tantôt permettant la sortie, tantôt insuffisante pour la permettre, puis finalement échec lors de la dernière cure à la chorpromazine avant l'utilisation de la thiopropérazine.
- Parfois, au milieu de traitements peu actifs, l'emploi des neuroleptiques voisins de la thiopropérazine (6 7IO R.P.,

prochlorpémazine) a donné des améliorations bien plus substantielles, inférieures toutefois à celle de la thiopropérazine administrée ensuite.

B) - Nous allons voir maintenant les résultats thérapeutiques obtenus avec la thiopropérazine dans les affections non schizophréniques.

a) Psychoses aiguës

- Manies (dans le cadre de la psychose maniaco-dépressive).

Sur I4 manies, nous avons : améliorations ++++ : 9
améliorations +++ : I
améliorations ++ : I
améliorations + : 0
échecs : 3
aggravation : 0

Nous constatons ainsi la grande majorité des rémissions. En voici un exemple :

OBSERVATION Nº I2

Fr...., femme de 54 ans. A déjà fait plusieurs accès maniaques sur le mode mineur sauf un pour lequel elle a été internée I5 ans auparavant. N'a jamais eu ni phénothiazine, ni réserpine avant son accès actuel : accès maniaque franc. Elle reçoit immédiatement de la thiopropérazine en cure continue de 2I jours d'abord par voie I.M. : à la dose de 40 mg le premier jour, puis 30 mg le deuxième jour, puis I0 mg le troisième jour, puis 20 mg pendant 7 jours, enfin per os : 20 mg pendant II jours.

Elle présente comme incident une crise stémétilienne se continuant sans interruption par un syndrome parkinsonien qui s'amplifie. L'adjonction de kémadrine : 4 comprimés par jour, fait alors disparaitre le syndrome neurologique : la malade se déraidit progressivement en quelques jours,

La rémission est très rapide et complète. La sédation est brusque. Somnolence après la première injection. Le comportement se normalise dès le deuxième jour. La rémission est totale au bout de IO jours : malade calme. Sommeil normal. Son contact n'est plus agressif : fait des projets accommodants avec ses enfants.

La durée du séjour est de un mois. La malade sort avec un traitement de post-cure à la prochlorpémazine : 40 mg par jour et 2 comprimés de kémadrine par jour.

Cette observation contient quelques unes des caractéristiques des résultats obtenus dans les manies par la thiopropérazine : c'est la sédation particulièrement rapide de l'excitation psycho-motrice. D'autre part, alors que dans les schizophrénies on note très rarement de la somnolence, ici, au contraire, la somnolence est bien plus fréquente, se produisant dans les premiers jours, accompagnant la sédation brusque, en général de courte durée et faisant place à une normalisation du comportement. Il en résulte un raccourcissement du séjour.

Dans les observations où il y a eu plusieurs accès antérieurs traités par d'autres neuroleptiques, nous constatons, comme cela a déjà été vérifié, que la thiopropérazine a une meilleure action que la chlorpromazine : le malade dit lui-même qu'il est moins abattu. En ce qui concerne la comparaison avec la prochlorpémazine, nous ne pouvons faire état que d'une seule observation, où celle-ci figurait dans les thérapeutiques antérieures : le malade avait reçu de la chlorpromazine jusqu'à 700 mg sans succès, puis de la prochlorpémazine sans succès, enfin de la thiopropérazine qui a donné un très bon résultat. Par ailleurs, nous savons que la prochlorpémazine a une efficacité certaine dans les manies, meilleure que celle de la chlorpromazine, mais l'action de la

thiopropérazine semble plus puissante, plus rapide.

Dans les deux cas de guérison incomplète que nous avons, on peut décrire tout d'abord un cas de moyenne amélioration (+++) où le malade est calmé au bout de deux jours ; mais ensuite l'amélioration se poursuit très lentement, gênée par l'insomnie, l'anxiété, l'intensité des phénomènes neurologiques (la thiopropérazine était donnée à dose faible : 20 mg par jour sans association de thihexyphénidyle). La guérison complète apparait dès l'arrêt de la thiopropérazine et sous lévomépromazine, mais il semble que la lévomépromazine n'a pas eu le temps d'agir, car le malade est immédiatement bien. Pendant le traitement à la thiopropérazine, la guérison a été masquée par les incidents neurologiques contre lesquels il n'y avait pas de correcteur. Nous avons, d'autre part, un cas d'amélioration appréciable (++) où l'on observe un effet spectaculaire mais transitoire : sédation de l'accès d'agitation en deux ou trois jours. Le malade est bien ensuite, mais au bout de trois semaines, il y a inversion du cycle : dépression pour laquelle la thiopropérazine n'a aucune action favorable, plutôt aggravante en augmentant l'anxiété.

Nous voyons donc que dans l'ensemble de nos manies, les résultats se répartissent essentiellement entre 9 rémissions immédiates et 3 échecs ; les résultats intermédiaires dans deux cas sont dus, soit à des incidents neurologiques masquant l'amélioration, soit à une inversion de l'humeur. On retrouve donc là le caractère qualitatif de l'action de la thiopropérazine qui a une action nette ou n'agit pas du tout.

Bien que ne faisant pas partie du groupe des psychoses aiguës, nous mentionnerons à la suite des manies, deux cas qui s'en rapprochent, puisqu'il s'agit d'une hypomanie chronique et d'une psychose maniaco-dépressive ancienne où les accès maniaques et mélancoliques se succèdent sans intervalle. Dans le premier cas, où la malade était très volubile et caustique, la thiopropérazine a donné un très bon résultat (amélioration ++++) : l'amélioration est apparue après quelques jours. La malade est moins sthénique ; progressivement, l'humeur s'est égalisée. Elle s'occupe normalement. Dans le deuxième cas, nous assistons à un échec : aucune modification des alternances d'excitation et de dépression, ce qui n'est pas pour nous étonner en raison de l'ancienneté de la psychose sur laquelle de multiples thérapeutiques antérieures ont échoué.

- Mélancolies (dans le cadre de la psychose maniaco-dépressive).

Nos observations ne comprennent que 4 mélancolies, ce qui est bien peu pour tirer des conclusions générales sur l'action de la thiopropérazine dans ce type de psychose. Toutefois, nous pouvons constater que les résultats obtenus concordent avec l'opinion des différents auteurs. En effet, sur les 4 mélancolies, nous avons un cas avec aggravation de l'anxiété, deux échecs et une amélioration légère. Cette dernière est apparue après l'arrêt du traitement. Pendant la cure, le malade est resté toujours triste, anxieux, avec un refus partiel d'aliments. Après l'arrêt de la cure, son contact a été meilleur, il s'est occupé à l'atelier d'ergothérapie, mais cette légère amélioration n'a duré qu'un mois et l'administration de lévomépromazine au moment de la rechute a apporté la rémission.

Nous avons vu, enfin, une inversion de l'humeur

se produisant dans une manie traitée par la thiopropérazine qui n'a alors eu aucune action favorable sur l'épisode mélancolique ultérieur, plutôt une action aggravante.

- Bouffées délirantes.

Sur les 9 bouffées délirantes que nous avons pu réunir, nous trouvons :

améliorations ++++	: 6 rémissions spectaculaires
améliorations +++	: 2 rémissions progressives
améliorations ++	: 0
amélioration +	: 0
échec	: I
aggravation	: 0

D'après ces chiffres, nous voyons qu'à part un échec, la thiopropérazine n'a apporté que des résultats suffisamment bons pour permettre la sortie avec une majorité de rémissions spectaculaires. Cela illustre comme dans les manies le caractère particulier de cette phénothiazine qui donne peu de résultats partiels. Nous allons donner un exemple de rémission spectaculaire (++++) puis de rémission progressive (+++).

OBSERVATION Nº I3

Lo...., femme de 30 ans. 4ème accès depuis 4 ans. La réserpine a eu un effet favorable sur les accès antérieurs. Lors de l'accès actuel, elle présente une bouffée délirante polymorphe : délire d'imagination avec idées de filiation, délire mystique avec hallucinations visuelles, intuitions morbides avec anxiété, attitude d'opposition (refus de tout traitement). La malade reçoit dans le service 30 mg par j. de thiopropérazine pendant 7 jours, par voie I.M. les deux premiers jours, puis par voie orale les trois jours suivants. N'a pas eu de manifestations neurologiques. Avait 6 mg par jour de trihexyphénidyle.

L'amélioration est remarquable en 48 heures. Tous les symptômes rétrocèdent et la malade accepte l'hospitalisation et le traitement. Bonne auto-critique. La malade dit qu'elle préfère la thiopropérazine à la réserpine. Elle fait un séjour particulièrement bref de 7 jours. On donne, à la sortie, I0 mg par jour de thiopropérazine à prendre pendant 5 jours.

OBSERVATION N° I4

Mo...., femme de 38 ans. 2ème accès. Le premier a eu lieu plusieurs années auparavant. Elle n'a pas eu de neuroleptique avant son hospitalisation actuelle.

Histoire actuelle : depuis quelque temps, insomnie, puis brusquement une bouffée délirante se déclenche avec agitation et agressivité. On pratique une cure de 23 jours à la thiopropérazine, d'abord par voie intramusculaire, le premier jour:I0 mg, les 9 jours suivants : 40 mg, puis à la fois par voie I.M. et per os : pendant 2 jours, 20 mg I.M. et I0 mg per os; pendant 4 jours, I0 mg I.M. et I0 mg per os, enfin par voie orale uniquement, pendant 7 jours, 20 mg par jour.

Elle a présenté comme incident une crise stémétilienne au début du traitement et un léger syndrome parkinsonnien 9 jours après le début. Elle a reçu du trihexyphénidyle, 6 mg par jour, après la crise stémétilienne. Elle s'améliore progressivement et non brusquement, ce qui est la différence essentielle avec l'observation précédente. Elle se calme, reprend contact peu à peu avec la réalité. Elle sort au bout de 25 jours de séjour avec un traitement de post-cure à la chlorpromazine.

Comme dans les manies, l'action de la thiopropérazine dans les bouffées délirantes est remarquable à cause de l'effet spectaculaire qui entraîne une durée de séjour par-

ticulièrement brève : en moyenne de I5 jours à 3 semaines, le record étant de 7 jours.

Signalons que dans nos observations, les thérapeutiques antérieures comportaient chlorpromazine, lévomépromazine et réserpine. Toutes ont donné des résultats inférieurs à ceux de la thiopropérazine. Rappelons que dans l'observation nº I2, la malade elle-même disait préférer la thiopropérazine à la réserpine. Nos observations n'apportent pas d'élément de comparaison avec la prochlorpémazine.

- Confusions mentales

Nos observations ne comportent que deux cas de confusion mentale. L'un est une rémission, l'autre est une aggravation de l'anxiété. Ils se situent donc aux deux extrémités de la gamme des résultats thérapeutiques, ce qui s'accorde avec l'action qualitative de la thiopropérazine. Si ces résultats ne permettent pas de former des conclusions valables, ils ne sont au moins pas contradictoires avec l'opinion des auteurs selon laquelle la thiopropérazine donne en général de bons résultats dans ces cas.

b) Délires chroniques

- Psychoses hallucinatoires chroniques : au nombre de I4.

Les résultats thérapeutiques se répartissent ainsi :

améliorations ++++ : 5
améliorations +++ : 4
améliorations ++ : 2
améliorations + : I
échecs : 2

Ces chiffres montrent l'influence très favorable de la thiopropérazine dans les psychoses hallucinatoires

chroniques.

Nous allons donner un exemple typique de grande amélioration (++++), pour dégager ensuite les caractères de l'action de la thiopropérazine dans ce domaine.

OBSERVATION Nº I5

Bo..., femme de 38 ans. Sa maladie évolue depuis de longues années. Nombreuses hospitalisations antérieures : a reçu de la réserpine, puis de la prochlorpémazine, ayant entraîné toutes deux une bonne amélioration, sans toutefois disparition complète des hallucinations.

Lors de son séjour actuel, la malade présente un délire de persécution très actif, avec idées d'empoisonnement, hallucinations auditives, gustatives ; réactions sthéniques, a roué de coups son propriétaire ; insomnie.
Elle reçoit aussitôt de la thiopropérazine pendant I7 jours,
d'abord par voie I.M. : 20 mg par jour pendant 2 jours
I0 mg par jour pendant 6 jours
ensuite par voie orale: I0 mg par jour pendant 4 jours
20 mg par jour pendant 5 jours

La malade a eu comme incident, 2 jours après le début de la cure, une crise stémétilienne, jugulée par une injection de prométhazine I.M. ; après l'adjonction de trihexyphénidyle, il n'y a pas eu de récidive.

Au bout de I0 jours après le début du traitement, apparition d'acathisie, ce qui a incité à passer à la voie orale.

Le résultat a été excellent ; il y a eu une disparition totale des hallucinations dans les premiers jours. La diminution des doses à cause de l'acathisie occasionne une ébauche de reprise des hallucinations ce qui détermine à augmenter à nouveau la dose à 20 mg par jour : aussitôt tout rentré dans l'ordre. La malade dit qu'elle n'a jamais été aussi

bien avec d'autres thérapeutiques. Elle sort après un séjour de I9 jours, avec de la prochlorpémazine en post-cure.

Toutes les psychoses hallucinatoires chroniques ne réagissent pas aussi bien avec la thiopropérazine, cependant, sans atteindre la qualité des résultats précédents, on constate encore des améliorations très intéressantes.

L'amélioration peut être plus progressive, plus tardive, la critique du délire incomplète en dépit de la disparition des hallucinations (améliorations moyennes +++).

Dans deux cas (améliorations appréciables ++), une amelioration spectaculaire initiale est suivie d'une rechute sous traitement. Dans le seul cas de légère amélioration (+), la malade était moins hallucinée : "ils m'embêtent moins, mais ils sont toujours là". Plus tard, une rechute s'est produite avec anxiété, sous traitement.

De l'ensemble de ces résultats, on peut relever les points suivants : l'amélioration apparait le plus souvent rapidement sous l'influence du traitement, avec disparition brusque des hallucinations, suivie d'une critique du délire plus ou moins complète. Nous retrouvons encore l'action incisive de la thiopropérazine, qui produit une modification brusque de la structure psychotique. Celle-ci est durable en général, mais quelquefois transitoire.

Si l'on veut comparer l'action de la thiopropérazine à celle des thérapeutiques antérieures qu'ont reçues ces malades, on constate que, ou bien on avait obtenu des améliorations avec chlorpromazine, lévomépromazine, réserpine, mais surtout prochlorpémazine, ou bien on n'avait eu que des échecs. De toute façon, dans tous nos cas, l'amélioration obtenue avec la thiopropérazine est la meilleure : d'une part,

par rapport à la prochlorpémazine, elle est plus profonde, d'autre part, elle n'est pas accompagnée de somnolence. Dans nos deux cas d'échec, les thérapeutiques antérieures avaient également échoué (chlorpromazine, réserpine, une fois 6 7I0 R.P. à forte dose).

- Deux délires d'imagination.

L'un de ces deux cas est un échec, l'autre une amélioration moyenne (+++), où la malade a critiqué en partie son délire : "j'ai sans doute rêvé en partie". Ce dernier consistait en une riche fantasmagorie : elle racontait avec volubilité qu'elle connaissait l'humanité entière grâce à son hélicoptère.

Ces deux cas ne permettent pas de conclure à une action profonde de la thiopropérazine. Seul, l'élément hypersthénique est tombé.

- Deux délires paranoïaques.

Dans ces deux cas, les malades sont sortis après disparition de l'épisode aigu hypersthénique, mais le fond mental n'a pas été modifié (améliorations moyennes +++).

Bien que nous n'ayons que deux cas, nous donnerons un exemple qui nous montrera ce qui est habituellement constaté avec les autres neuroleptiques, à savoir que la thiopropérazine n'agit pas sur la personnalité de base, mais calme l'élément processuel.

OBSERVATION Nº I6

Si...., homme de 39 ans. N'a jamais eu de traitement antérieur. Présente un délire de persécution, de mécanisme interprétatif, très sthénique et agressif, inadapté social. Il reçoit de la thiopropérazine pendant I5jours par voie orale : I0 mg par jour pendant I0 jours, puis I5 mg par

jour pendant 5 jours.

Il n'a pas présenté d'incident. L'épisode aigu cède après I2 jours du traitement. L'hypersthénie est tombée, le malade est plus sociable il a moins d'interprétations délirantes. Le fond mental reste inchangé mais le malade est plus accessible à la psychothérapie.

c) Troubles du comportement chez les oligophrénes (3 cas).

- Dans les deux cas d'excitation psychomotrice chez des oligophrènes profonds, nous avons une amélioration appréciable avec une bonne diminution de l'excitation psychomotrice, et un échec à cause d'une mauvaise tolérance. Dans les thérapeutiques antérieures de ces oligophrènes, on relève la réserpine qui avait échoué et la chlorpromazine qui n'avait donné qu'une légère amélioration.

- Quant au 3ème cas, il s'agit de troubles caractériels chez une débile légère. On a pu noter une amélioration moyenne (+++), consistant en une disparition des accès de colère. La thiopropérazine a mieux agi que la prochlorpémazine qui avait donné une certaine amélioration, tandis que la chlorpromazine ne l'avait rendue que somnolente. La thiopropérazine a été continuée en post-cure, à raison de I0 mg par jour.

d) Troubles caractériels chez les épileptiques.

Nous n'avons que deux cas qui, tous les deux, se sont soldés par des échecs. Mais nous ne pouvons pas en inférer que la thiopropérazine n'a pas d'action sur les troubles caractériels chez les épileptiques, car nos observations concernent des malades hospitalisés depuis plusieurs années, chez lesquels avaient échoué bien des thérapeutiques : chlorpromazine, huile soufrée, topectomie dans l'un des 2 cas.

e) - Névroses (2 cas)

Ces 2 cas, l'un de névrose hystérique, l'autre de psychasthénie, ont abouti à des échecs. Ceci concorde avec l'opinion générale, selon laquelle la thiopropérazine n'agit pas dans les névroses. Cela n'est pas fait pour nous étonner, car la thiopropérazine agit sur le noyau psychotique.

f) - Déséquilibre mental (I cas)

Troubles du comportement avec vagabondage, mythomanie, Echec.

Résumons tous les résultats dans un tableau synoptique :

TABLEAU II

DIAGNOSTICS	Nb de cas	RESULTATS ++++	+++	++	+	0	-
Schizophrénies	98	I6	I5	25	20	2I	I
Manies	I4	9	I	I	0	3	0
Hypomanie chronique	I	I					
P. M. D.	I					I	
Mélanc.	4				I	2	I
B. Délirantes	9	6	2	0	0	I	0
Conf. ment.	2	I				0	I
P. H. C.	I4	5	4	2	I	2	0
Paranoïa	2		2				
Dél. d'imag.	2		I			I	
T. C. oligophrènes	3		I	I		I	
Epil. Caract.	2					2	
Névroses	2					2	
Déséquilibre mental	I					I	
TOTAUX	I55	38	26	29	22	37	3

Remarquons que ce sont les catégories extrêmes (améliorations ++++ et échecs plus aggravations) qui donnent les chiffres les plus élevés, ce qui illustre l'action qualitative de la thiopropérazine.

2 - RESULTATS EN FONCTION DES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES.

- Les associations thérapeutiques concernent surtout des médicaments correcteurs des manifestations neurologiques que nous allons étudier plus loin.

Signalons, toutefois, que l'association de lévomépromazine a également une autre action difficile à dissocier de l'action correctrice : il s'agit de son effet neuroleptique propre, de type sédatif, que n'a pas, en général, la thiopropérazine.

Nos résultats dans nos II observations avec ce genre d'association se répartissent comme suit :

- 3 grandes améliorations (++++)
- 3 améliorations moyennes (+++)
- 4 améliorations appréciables (++)
- I échec qui concerne la psychose maniaco-dépressive ancienne rebelle.

Bien que ces chiffres soient restreints, ils sont en faveur de l'association de lévomépromazine : l'effet sédatif de cette dernière calme l'agitation et l'anxiété, complètant heureusement la puissante action antipsychotique de la thiopropérazine. Cette association a de plus en plus la faveur des psychiatres.

BONNET et GUYOTAT (4) proposent, par exemple, de donner dans les cas d'agitation une dose initiale relativement forte de lévomépromazine et faible de thiopropérazine. Lorsque l'agitation s'atténue, les doses de lévomépromazine sont progressivement abaissées, tandis que sont maintenues ou augmentées les doses de thiopropérazine.

- Dans le seul cas d'association avec la chlorpromazine sous forme d'alternance (observation nº IO) pendant 3 mois, on ne note rien de particulier du point de vue thérapeutique : résultat comparable à celui obtenu quand la thiopropérazine est employée seule en séries discontinues (amélioration appréciable ++).

- Voyons maintenant les deux cas où la thiopropérazine était associée aux électro-chocs.

Dans le cas d'association simultanée, il s'agissait d'une schizophrénie aiguë de première réinvasion à forme hébéphréno-catatonique, pour laquelle une cure de chlorpromazine venait d'échouer. Le résultat a été bon : amélioration moyenne (+++).

Dans le cas de l'association successive, il s'agissait d'une schizophrénie aiguë d'invasion à forme hébéphréno-catatonique; la cure de thiopropérazine a amélioré le malade, mais il continue à être inactif ; à la suite de la série d'électro-chocs, le malade s'occupe et il sort avec un traitement de post-cure à la chlorpromazine.

Ces exemples montrent la possibilité d'employer l'association thiopropérazine électro-choc avec un résultat favorable. Cette méthode peut constituer un dernier recours dans les cas rebelles.

3 - DEVENIR DES MALADES.

Cette description des résultats thérapeutiques obtenus avec la thiopropérazine serait incomplète si nous ne mentionnions pas la durée de ces résultats, c'est-à-dire le devenir des malades jusqu'au Ier janvier I96I.

Après avoir étudié quel est ce devenir, nous aurons tous les éléments d'appréciation pour juger les meilleures indications de la thiopropérazine.

Nous verrons successivement :
- les traitements de post-cure,
- le nombre des rechutes,
- les thérapeutiques lors des rechutes.

A - TRAITEMENTS DE POST-CURE

Tous les malades ou presque ont eu à leur sortie un traitement de post-cure. Pour la plupart, ce traitement était constitué par des neuroleptiques autres que la thiopropérazine (prochlorpémazine, chlorpromazine, lévomépromazine). Un petit nombre de malades (soit IO) ont reçu de la thiopropérazine en post-cure. Etant donné que ce médicament est d'un maniement délicat, on ne l'a donné en post-cure que lorsqu'on avait des raisons précises de le faire, avec association de correcteurs et après avoir, au préalable, testé la tolérance des malades.

Ces raisons étaient essentiellement le caractère spécifique de la thiopropérazine pour certains malades, caractère fondé sur la transformation particulièrement profonde du tableau clinique, obtenue exclusivement par la thiopropérazine.

Nous avons un cas tout-à-fait démonstratif à cet égard. Il s'agit d'une hypomanie chronique où la thiopropérazine, donnée un mois à doses moyennes, puis plusieurs mois à doses faibles, a entrainé une amélioration spectaculaire. Avant elle, le 6.7I0 R.P. avait donné une amélioration plus discrète. On a tout d'abord institué un traitement de post-cure avec 40 mg de prochlorpémazine. Au bout de 3 semaines, l'amorce d'une rechute conduit à adjoindre à la prochlorpémazine 2 mg de thiopropérazine, ce qui a aussitôt enrayé la rechute.

En général, dans nos post-cures, la dose employée était de I0 mg ; parfois très basse : 2 mg par jour ; parfois plus élevée : 20 mg ou même 30 mg dans un cas. Mais dans ce dernier cas, la malade ayant présenté une légère crise stémétilienne, on a baissé à 20 mg 2 fois par semaine (observation nº 7).

Quant à la durée de nos post-cures à la thiopropérazine, elle est, en général, de quelques mois ; dans 2 cas, elle est de un an et demi (la durée étant calculée jusqu'au Ier janvier I96I).

Soulignons que ces post-cures sont, en général, du type continu, sauf dans 2 cas. L'un de ces cas se rapporte à l'observation nº 7, l'autre cas se rapporte à l'observation nº 8, où l'on a continué en post-cure la cure discontinue en séries commencée pendant l'hospitalisation.

Jusqu'au Ier janvier I96I, il n'y a eu qu'une seule rechute que nous allons revoir dans le paragraphe suivant.

B - LES RECHUTES

Nous en constatons un certain nombre dans nos observations, soit 25 jusqu'à la date du Ier janvier I96I (il y avait 64 malades sortants). Nous n'établirons pas de pourcentages avec ces chiffres : ils n'ont pas de valeur statistique suffisante. En effet, le recul n'est pas le même pour tous les malades, variant entre quelques mois et 3 ans, et d'autre part, il est possible que certains renseignements nous aient échappé.

Les rechutes se sont produites, soit parce que le malade prenait mal ou pas du tout ses médicaments, soit au cours du traitement de post-cure correctement suivi.

En ce qui concerne le traitement de post-cure à la thiopropérazine, nous avons vu qu'il n'y a eu qu'un seul cas de rechute : celui de l'observation nº 8, où la réhospitalisation était motivée par l'effet catatonisant de la thiopropérazine. Rappelons à ce propos qu'on trouve là un des paradoxes de l'action des phénothiazines, qui dans certaines conditions sont susceptibles d'inhiber certains phénomènes qu'elles provoquent dans d'autres cas.

C - LES THERAPEUTIQUES LORS DES RECHUTES

Soulignons le fait que toutes les rechutes ont été sensibles à la thérapeutique, suivant un certain nombre de modalités que nous allons analyser.

Les nouvelles améliorations ont été obtenues, soit avec d'autres neuroleptiques que la thiopropérazine, soit avec la thiopropérazine à l'exclusion d'autres thérapeutiques.

-Dans la première éventualité, c'est la prochlorpémazine qui est le plus souvent à l'origine d'une amélioration suffisante pour permettre une nouvelle sortie. Nous avons quelques cas de ce genre, en particulier celui de l'observation nº I5.

Un fait intéressant est à remarquer dans un cas où la rechute a été enrayée grâce à la chlorpromazine. En effet, ce produit avait échoué lors d'un essai précédant immédiatement la cure à la thiopropérazine. On peut supposer que cette dernière a, en quelque sorte, préparé le terrain sur lequel a agi la chlorpromazine. Ceci est à rapprocher d'autres faits où des manifestations neurologiques du type crise stéréotilienne sont apparues sous chlorpromazine, un certain temps après l'arrêt d'une cure à la thiopropérazine, comme nous le verrons à propos des manifestations neurologiques.

Dans tous ces cas, on peut affirmer l'absence de spécificité de la thiopropérazine. Il n'en va pas de même dans la 2ème éventualité que nous allons voir maintenant.

- 2ème éventualité. Il s'agit de I2 cas qui ont été traités à nouveau avec la thiopropérazine, soit qu'elle ait été employée seule, soit qu'elle ait été précédée d'autres neuroleptiques.

- Dans 3 cas, l'expérience clinique permet de conclure à une véritable spécificité de la thiopropérazine qui était pour les malades considérés le seul médicament vraiment adéquat. Il en est ainsi dans l'observation nº 3, où la thiopropérazine, agissant beaucoup mieux que la prochlorpémazine, constitue le médicament par excellence.

Un autre exemple est celui d'une malade atteinte de psychose hallucinatoire chronique qui, après une grande amé-

lioration par un traitement à la thiopropérazine, a rechuté pendant sa post-cure, alors qu'elle avait du 6.7IO R.P. La rechute s'est montrée rebelle à une nouvelle cure de 6.7IO R.P., puis rebelle à la chlorpromazine. Une cure de Sakel n'a pas été plus efficace. Mais la thiopropérazine a rapidement amené une normalisation avec cessation de l'automatisme mental.

- Dans d'autres cas, la thiopropérazine a été employée avec succès lors de la rechute, mais elle n'a été précédée d'aucune autre thérapeutique, ce qui ne permet pas d'affirmer dans ces cas l'existence d'une spécificité.

- Dans 4 cas, le malade n'a présenté qu'une seule rechute, qui a été jugulée par la thiopropérazine.

- Dans 2 cas, le malade a présenté 2 rechutes qui, chaque fois, ont été également sensibles à la thiopropérazine. On constate alors qu'il n'y a pas épuisement de l'efficacité de celle-ci. Cela n'est pas constant :

- Nous avons 3 cas où la 2ème rechute est moins influencée que la Ière par la thiopropérazine. On assiste à un épuisement de l'effet de celle-ci. Cet épuisement peut aussi se manifester au cours d'une même cure à l'occasion d'une rechute.

Il nous reste à exposer le devenir des malades dont nous avons relaté les observations dans les pages précédentes.

OBSERVATION Nº I - Schizophrénie d'invasion à forme paranoïde.

Nous ne connaissons pas le traitement de post-cure du malade. Pas de rechute depuis 7 mois.

OBSERVATION Nº 2 - Schizophrénie aiguë de Ière réinvasion à forme paranoïde.

Nous ne connaissons pas le traitement de post-cure du malade. Il rechute 5 mois après sa sortie. Il reçoit à nouveau de la thiopropérazine qui redonne un bon résultat.

Ière cure de I4 jours : I.M. I0 mg par jour pendant 6 jours, puis per os, 30 mg par jour pendant 4 jours, puis 20 mg par jour pendant 4 jours.

On arrête la cure à cause de la mauvaise tolérance (le malade a 2 mg de trihexyphénidyle par jour). Après arrêt de un mois:

2ème cure de I4 jours : per os, 30 mg par jour avec 4 mg de trihexyphénidyle. La tolérance est bonne.

Le malade sort un mois après l'arrêt de la 2ème cure. Il n'a pas rechuté depuis un an et demi (traitement de post-cure à la prochlorpémazine ; mais il faut signaler une reprise de 5 jours de thiopropérazine 6 mois après sa sortie).

OBSERVATION Nº 3 - Schizophrénie aiguë de Ière réinvasion à forme hébéphréno-catatonique. Nous ne connaissons pas le traitement de post-cure. Il rechute 2 ans après ; nouveau séjour de 6 mois. La thiopropérazine agit à nouveau beaucoup mieux que la prochlorpémazine. Elle reste "son médicament".

OBSERVATION Nº 4 - Schizophrénie d'invasion à forme hébéphréno-catatonique. Trois mois après la sortie du malade, on apprend que celui-ci va bien malgré la suppression du neuroleptique. Mais il rechute 9 mois après sa sortie, ce qui le fait entrer dans un autre hôpital psychiatrique.

OBSERVATION Nº 5 - Schizophrénie d'évolution ancienne intermittente à forme hébéphréno-catatonique.

Est sorti avec un traitement de post-cure à la thiopropérazine (30 mg par jour avec 4 mg de trihexyphénidyle). Le soir-même de sa sortie, il présente une légère crise stémétilienne. On augmente le trihexyphénidyle à 6 mg par jour. 2 mois après, on diminue la dose de thiopropérazine à 20 mg avec 4 mg de trihexyphénidyle. Puis un mois après, on substitue à la thiopropérazine un traitement de post-cure à la prochlorpémazine.

Rechute 7 mois après l'arrêt de la thiopropérazine. On la reprend pendant 2 mois : 40 mg, puis 80 mg, puis 50 mg par jour per os, associée à 100 mg de lévomépromazine et à 6 comprimés de chlorhydrate d'orphénadrine. Le malade parle, s'occupe, mais rechute sous traitement 2 mois après le début de celui-ci.

On reprend une 2ème cure de thiopropérazine de 2 mois, après I mois d'arrêt complet (20 puis 30 mg I.M., puis 30 mg per os). Le traitement a un bon résultat ; le malade discute, travaille à l'ergothérapie, veut sortir.

Il sort après 2 mois de traitement, avec 20 mg de thiopropérazine et 4 mg de trihexyphénidyle en post-cure. Bonne tolérance.

OBSERVATION N° 6 - Schizophrénie d'évolution ancienne intermittente à forme paranoïde. A eu un traitement de post-cure à la lévomépromazine. Pas de rechute depuis 2 ans.

OBSERVATION N° 7 - Schizophrénie ancienne d'évolution intermittente à forme paranoïde. A eu un traitement de post-cure à la thiopropérazine, 30 mg par jour avec 6 mg de trihexyphénidyle. La malade travaille bien comme femme de service. Bonne entente conjugale. A pris une légère crise stémétilienne 5 mois et demi après sa sortie. Légère raideur l'obligeant à s'asseoir, avec plafonnement des yeux. La malade ne modifie pas son traitement. On baisse la dose quelques

jours après, à la consultation, à 20 mg, 2 fois par semaine. Il n'y a plus de crise depuis. La malade ne rechute pas depuis un an et demi après sa sortie. La thiopropérazine est "son médicament" auquel elle tient et qu'elle prend très régulièrement.

OBSERVATION Nº 8 - Schizophrénie chronique à forme hébéphréno-catatonique. On a continué en post-cure les séries de 5 jours de thiopropérazine avec IO mg par jour et des intervalles de IO jours. Revient 2 mois après sa sortie à cause de l'effet catatonisant de la thiopropérazine.

On a repris des séries de thiopropérazine 3 semaines après sa rentrée pendant 2 mois (crises stémétiliennes au cours des deux premières séries). Nette amélioration.

On donne ensuite un mois de thiopropérazine en cure continue à la dose de I mg par jour. Rechute au bout d'1 mois.

On donne alors de la lévomépromazine, ce qui entraîne une amélioration. Puis on arrête le traitement pour cause d'asthénie et d'insomnie.

OBSERVATION Nº9 - Schizophrénie chronique à forme paranoïde.

A eu un traitement de post-cure à la prochlorpémazine. Pas de rechute après un an.

OBSERVATION Nº IO - Schizophrénie chronique à forme hébéphréno-catatonique.

La malade reste à l'hôpital, un peu améliorée. Elle a toujours thiopropérazine et lévomépromazine depuis quelques mois.

OBSERVATION Nº II - Schizophrénie chronique à forme paranoïde.

Pas de changement dans l'état de la malade depuis quelques mois. Elle a toujours de la thiopropérazine.

OBSERVATION Nº I2 - Manie.

A eu un traitement de post-cure avec la prochlorpémazine. N'a pas rechuté deux ans après sa sortie.

OBSERVATION Nº I3 - Bouffée délirante.

A eu 5 jours de thiopropérazine en post -cure, avec 4 mg de trihexyphénidyle. Première rechute 4 mois après. Reçoit à nouveau de la thiopropérazine pendant 4 jours et sort. Deuxième rechute 3 mois après. On redonne de la thiopropérazine qui donne à nouveau une bonne amélioration, mais plus progressive. On substitue alors à la thiopropérazine de la prochlorpémazine en vue de la sortie. Le malade est un peu moins bien, puis il retrouve un état satisfaisant. Il sort avec de la prochlorpémazine en post-cure.

Troisième rechute 8 mois après. Reçoit encore de la thiopropérazine pendant 3 semaines. Le résultat est toujours bon. On substitue ensuite la prochlorpémazine à la thiopropérazine en vue de la post-cure. Sort après un mois et demi d'hospitalisation.

OBSERVATION Nº I4 - Bouffée délirante.

A de la chlorpromazine en post-cure. N'a pas rechuté depuis un an et demi.

OBSERVATION Nº I5 - Psychose hallucinatoire chronique.

Avait de la prochlorpémazine en post-cure avec 6 mg de trihexyphénidyle. Rechute 6 mois après. Bonne amélioration par la prochlorpémazine. Sort à nouveau avec de la prochlorpémazine en post-cure, remplacée ensuite par de la chlorpromazine à cause de l'imprégnation médicamenteuse.

OBSERVATION Nº I6 - Délire paranoïaque.

A eu un traitement de post-cure à la prochlorpémazine. Pas de rechute 2 ans après sa sortie.

III - LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES.

Dans notre introduction, ainsi qu'au cours des pages précédentes, nous avons déjà fait allusion à un ensemble de manifestations neurologiques accompagnant l'administration de thiopropérazine.

Nous avons vu que nous devions nous attendre à l'importance de ces manifestations, étant donné que nous sommes en présence d'un produit très actif, ce qui est une nouvelle vérification d'un principe général en pharmacologie: qu'il nous suffise de rappeler l'efficacité, en même temps que la difficulté de maniement de produits tels que la digitaline, la strychnine, la morphine, les corticoïdes, etc... Ainsi, l'importance des problèmes soulevés au sujet de ces manifestations nous amènera à nous y arrêter assez longuement, d'autant plus qu'elles ont aussi un intérêt sur le plan pathogénique : elles peuvent être rapprochées, ainsi que l'a montré DELAY, de la symptomatologie post-encéphalitique. On retrouve même la possibilité d'atténuer ces manifestations neurologiques transitoirement par la suggestion, ce qui avait été constaté dans les séquelles d'encéphalite léthargique, à propos desquelles MARINESCO a pu parler d'"états hystéroïdes organiques". L'explication neurophysiologique de ces manifestations nous renvoie à l'étude du fonctionnement mésodiencéphalique, sur lequel nous nous étendrons davantage à la fin du chapitre suivant.

Sur nos I55 observations, nous avons 42 cas sans aucune manifestation neurologique, soit 27 %.

Nous étudierons successivement :

- les manifestations neurologiques de façon analytique,
- la relation de ces manifestations avec la posologie,
- la relation de ces manifestations avec le type de cure,
- la relation entre la fréquence de ces manifestations et l'administration de thérapeutiques correctrices.

A - Les manifestations neurologiques comprennent essentiellement :

- les troubles extrapyramidaux,
- les troubles neurovégétatifs.

a) Troubles extrapyramidaux

Nous avons suivi la classification de DELAY (4), qui décrit 4 syndromes se succèdant dans le temps : dans les 48 premières heures, syndrome akinétique, puis syndrome hyperkinétique ; après 48 heures, syndrome akinéto-hypertonique, puis hyperkinéto-hypertonique.

I - Nous avons retrouvé le syndrome akinétique, mais dans I0 cas seulement. Il doit d'ailleurs être moins facilement repéré que les autres syndromes, car il est assez discret en général. Dans 3 cas, il est net : augmentation de la catatonie préexistante. Toutefois, on ne trouve pas le grand syndrome akinétique de LHERMITTE dans lequel le sujet est comme pétrifié. Dans les autres cas, la tendance à l'immobilité est plus ou moins grande. En général, les mouvements sont ralentis, la parole lente, la mimique peu expressive,

le regard fixe ; parfois, simple perte du balancement des bras à la marche.

Au point de vue chronologique, ce syndrome apparait en général dès le début de la cure, dans les quelques heures suivant le début. Mais dans 2 cas, il est apparu plus tardivement : dans une observation, I0 jours après le début, suivi d'un syndrome akinéto-hypertonique ; dans l'autre observation, le syndrome est apparu I5 jours après le début, mais il fut précédé par des crises stémétiliennes, et la bradykinésie devint tellement prononcée que l'on a dû interrompre la cure.

Quant à la durée de ce syndrome, dans nos observations elle est brève le plus souvent, de quelques heures à 2 jours. Mais cependant dans 3 cas, le syndrome persiste jusqu'à la fin de la cure, parfois entrecoupé de crises stémétiliennes.

Le syndrome akinétique peut à lui seul motiver l'arrêt du traitement, comme nous l'avons vu 2 fois. Il disparait après l'arrêt, soit immédiatement, soit quelques jours après.

2 - Nous avons retrouvé fréquemment le syndrome hyperkinétique, dans 44 cas (28 %). Il est constitué de crises excitomotrices toniques dont la durée varie de 2 à I0 minutes. Les crises tendent à se grouper en de véritables périodes critiques, pouvant durer plus d'une heure. Ces périodes critiques sont séparées par des intervalles libres de plusieurs heures.

Les crises sont souvent accompagnées de troubles neurovégétatifs, que nous analyserons plus loin. Fait intéressant, ce sont surtout elles, parmi les manifestations neurologiques, qui peuvent être transitoirement atténuées par la sug-

gestion ou provoquées par une émotion.

Du point de vue de leur localisation, les crises les plus fréquentes se situent dans la sphère bucco-linguo-masticatrice : on les retrouve dans 20 cas, associées ou non à d'autres contractures de localisation différante. Il s'agit de crises de trismus, d'ouverture forcée de la bouche, de déviation de celle-ci, de protraction de la langue, de dysarthrie.

Certaines autres localisations de contractures sont moins fréquentes : ainsi, nous avons dans IO cas des crises oculo-céphalogyres, ou un simple plafonnement des yeux, ou simple fixité du regard; dans IO cas également, des contractures au niveau de la colonne vertébrale et des membres, portant surtout sur les muscles extenseurs, ce qui a entrainé au maximum des crises d'opisthotonos, de pleurothotonos ou d'enroulement. Ces crises sont généralisées ou partielles, localisées au niveau de la colonne cervicale ou des membres inférieurs. Lorsque leur intensité est faible, elles peuvent réaliser de simples crampes dans les jambes, ou une légère raideur, donnant une impression d'engourdissement.

En continuant notre description par ordre de fréquence décroissante, nous citerons des crises avec spasmes faciaux dans 3 cas :

- dans deux cas, on pouvait penser à une paralysie faciale,

- le 3ème cas comportait une simple occlusion spasmodique des paupières ou blépharospasme (nous connaissons, par ailleurs, dans le service du Dr. BROUSSOLLE, une malade chez qui un blépharospasme a entrainé une conjonctivite traumatique par frottement),

- deux cas de crises avec troubles respiratoires : légère dyspnée avec cyanose discrète de la face ; ceci peut s'expliquer par une contracture paroxystique de la glotte, souvent associée à des troubles neurovégétatifs, que nous verrons plus loin,

- deux cas de crises avec troubles de la déglutition par contracture des muscles pharyngés,

- nous avons, enfin, un seul cas de crises avec contracture des muscles abdominaux : ventre de bois, avec ou sans douleur de l'hypochondre droit.

Du point de vue chronologique, ces périodes critiques se situent surtout dans les 3 premiers jours du traitement avec :

- une majorité au 2ème jour : 22 crises
- I7 crises au 3ème jour
- 8 crises au Ier jour.

Pour les 3 premiers jours, nous obtenons un total de 47 crises, alors que pour les jours suivants et une période plus ou moins tardive jusqu'à un maximum de 5 mois et demi après le début du traitement, nous obtenons un total de I2 crises.

Précisons que les crises tardives ont été précédées dans la moitié des cas de périodes critiques initiales, tandis que dans l'autre moitié des cas, elles sont apparues seules.

A l'arrêt de la thiopropérazine les crises hyperkinétiques disparaissent.

Deux faits particuliers méritent d'être rapportés :

D'une part, une malade (observation nº 7) a présenté une seule crise tardive, d'ailleurs légère, 5 mois et demi après le début du traitement, alors qu'elle était sortie et était suivie avec de la thiopropérazine en post-cure. Pendant qu'elle exerçait ses fonctions de femme de service, elle s'est sentie brusquement raide, s'est assise, les yeux plafonnant pendant quelques minutes. Elle a néanmoins continué son traitement à 30 mg par jour. Cette dose fut baissée à 20 mg par jour lors de la consultation suivante. La malade n'a pas eu de nouvelle crise.

D'autre part, une autre malade qui avait présenté des crises stémétiliennes après les 2 premières prises uniques de thiopropérazine , a présenté une nouvelle crise I7 jours après l'arrêt de ce produit, alors qu'elle venait de faire une tentative de suicide avec I5 comprimés de Chlorpromazine à I00 mg. La lévomépromazine a donné lieu à un phénomène analogue : apparition de crise hyperkinétique sous lévomépromazine, alors que la thiopropérazine était arrêtée depuis I5 jours. Ces exemples témoignent du rôle de mordançage de la thiopropérazine, tel que des manifestations neurologiques hyperkinétiques peuvent apparaitre même avec des neuroleptiques situés à gauche dans la classification de LAMBERT et REVOL. On voit également apparaitre le phénomène inverse : l'administration de divers neuroleptiques de façon prolongée favorise l'apparition ultérieure de manifestations neurologiques avec la thiopropérazine.

3 - Nous allons étudier maintenant le <u>syndrome akinéto-hypertonique</u> qui est le syndrome le plus fréquent (retrouvé dans 49 cas, soit 3I %). Il est constitué par la rigidité de type parkinsonnien. Le malade présente une raideur d'intensité variable avec ralentissement des mouvements et souvent des tremblements. A la mobilisation passive, on

trouve le phénomène de la roue dentée, soit très net, soit peu marqué , sous forme d'une décontraction légèrement saccadée.

Au point de vue chronologique, nous avons des renseignements sur la date d'apparition du syndrome dans 38 cas. Parmi ces cas, le syndrome apparait le plus fréquemment dans les 6 à I5 jours après le début du traitement (dans 20 cas). Il apparait parfois plus tardivement : nous avons 5 cas où le syndrome apparait du I5 au 30ème jour, 8 cas où il apparait au-delà de 30 jours. Enfin, il n'est pas rare qu'il apparaisse très précocement : le 2ème ou le 3ème jour dans 5 cas.

Il est important de signaler que dans tous les cas, le syndrome est réversible plus ou moins rapidement après l'arrêt du traitement.

Certains faits sont intéressants : d'une part, au point de vue séméiologique, d'autre part, au point de vue de l'intensité du syndrome.

Tout d'abord, au point de vue séméiologique, la raideur se manifeste dans deux cas sous forme de raideur cervicale ou lombaire avec douleur, donnant l'aspect d'un torticolis ou d'un lumbago. Il faut aussi parler des fausses routes alimentaires, dues à des troubles de la déglutition dans 2 cas. Ces troubles de la déglutition peuvent ainsi apparaitre soit dans le cadre d'une crise stémétilienne, comme nous l'avons vu, soit dans le cadre d'un syndrome parkinsonnien. Enfin, dans 3 cas, la dysarthrie occupe une place importante dans le tableau clinique.

Au point de vue de l'intensité du syndrome, dans 6 cas celui-ci est particulièrement marqué. Parmi ces 6 cas, il y en a 4 où la thérapeutique est interrompue à cause de l'intensité de l'hypertonie (il n'y avait aucun correcteur associé). Il y a un cas où les doses étant baissées de 20 à IO mg, le syndrome s'est atténué (le malade avait IO mg de trihexyphénidyle), et un cas où le syndrome cesse avec l'adjonction de correcteurs (phacétopérane et kémadrine). Nous reverrons plus loin la question des correcteurs.

4 - Le syndrome hyperkinéto-hypertonique est assez caractéristique. Bien qu'il se rencontre moins fréquemment que les syndromes hyperkinétique et akinéto-hypertonique. Nous le retrouvons dans 30 cas (I9 %). Tel qu'il apparait dans nos observations, il comprend au premier plan, dans 20 cas, l'akathisie ou difficulté de rester assis, et la tasikinésie, ou besoin incessant de marcher. Dans IO cas, on trouve, associés ou non à l'akathisie et la tasikinésie, des mouvements automatiques stéréotypés : dans 2 cas, mouvements à type de piétinement,

dans 2 cas, mouvements de balancement du tronc, le malade étant assis ; si le malade est appuyé contre un dossier, il a des mouvements d'extension et de retrait de l'abdomen et du thorax,

dans 2 cas, mouvements des lèvres, sorte de tic qui donne l'impression que la malade fait la moue,

dans un cas, mouvements de mâchonnement, avec parfois bruit de claquement des mâchoires, torsion de la bouche, contractions du sterno-cléido-mastoïdien,

dans 3 cas, nous avons des mouvements choréo-athétosiques prédominant chez un malade dans une moitié du corps.

Au point de vue chronologique, ce syndrome est tardif, n'apparaissant jamais dans les premiers jours, mais en

général de I5 jours à plusieurs mois après le début de la cure. Dans un cas, il est même apparu après la sortie de la malade, pendant le traitement de post-cure à la dose de I mg par jour de thiopropérazine (après une cure de plusieurs mois à 20 mg). Le syndrome a été particulièrement intense dans 6 cas, où l'on a dû interrompre le traitement. Le syndrome disparait progressivement après l'arrêt de la thérapeutique. Il n'y a qu'une observation où le syndrome, atténué, n'a pas encore complètement rétrocédé après quelques semaines, la malade gardant de légers mouvements à type de moue.

b) Troubles neurovégétatifs

Le syndrome neurovégétatif est important, retrouvé dans 40 cas (25 %). Il diffère notablement de ce que l'on était habitué à observer avec les autres neuroleptiques.

En effet, le pouls et la tension artérielle ne sont pour ainsi dire pas modifiés ; nous relevons seulement un cas où la tension artérielle est légèrement augmentée pendant les crises stémétiliennes,
un cas où la cure a dû être interrompue à cause d'une altération de l'état général avec hypotension à I0/6 et tendances lipothymiques,
deux cas où le pouls s'élève transitoirement dans les premiers jours du traitement, jusqu'à I40 par minute,
enfin un cas où le pouls s'abaisse à 44, 7 jours après le début du traitement. La persistance de la bradycardie autour de 50 au bout de 6 jours fait diminuer la dose à I0 mg par jour ; le pouls remonte alors autour de 60-70.

Le syndrome neurovégétatif consiste essentiellement en troubles d'hypersécrétion, retrouvés dans 26 cas : hypersécrétion sudorale particulièrement intense, hypersialorrhée, hypersécrétion lacrymale avec pleurs spasmodiques ; et même,

mais très rarement, l'hypersécrétion bronchique peut s'allier à l'hypersécrétion salivaire pour donner une gêne respiratoire par encombrement du carrefour pharyngo-laryngé obstrué par la salive et les mucosités.

Nous avons vu que les troubles de la respiration pouvaient être dus, lors d'une crise stémétilienne, à une contracture de la glotte, seule ou associée aux troubles hypersécrétoires. Ces troubles hypersécrétoires peuvent se manifester aussi isolément : nous en avons deux exemples : dans l'un, les troubles cèdent rapidement spontanément ; dans l'autre, la dyspnée fait interrompre le traitement, ce qui entraine la rétrocession des troubles. De tels troubles respiratoires doivent inciter à une surveillance attentive car leur valeur de signal d'alarme n'est pas à négliger, surtout s'ils s'accompagnent d'hyperthermie : il y a, en effet, des risques d'accidents graves, que SCHOTT et CHANOIT (33) ont étudié dans un article à paraître.

Dans nos observations, nous avons deux cas d'hyperthermie isolée. Dans un cas, il s'agit d'une petite élévation thermique apparue au 4ème jour ; on arrête le traitement le 5ème jour, on le reprend le 6ème jour avec du trihexyphénidyle sans nouvel incident.

Dans un autre cas, l'élévation thermique a été importante ; le 4ème jour à 38º, élévation progressive à 40º en 4 jours ; la fièvre est bien supportée. On interrompt la thérapeutique et la température redevient normale 48 heures après l'arrêt. Il convient d'insister sur la nécessité de bien surveiller ces élévations thermiques, qui invitent à interrompre le traitement afin d'éviter un accident grave dont nous n'avons pas d'exemple dans nos observations, mais dont on trouvera la description détaillée dans l'article de SCHOTT et CHANOIT cité plus haut.

Les troubles vasomoteurs cutanés, alliés en général aux troubles hypersécrétoires, sont assez caractéristiques. Il s'agit, en général, de rougeur de la face, rarement des membres (dans un cas, on nous signale l'apparition d'un lacis rose-bleu sur les jambes pendantes, qui disparait en position couchée).

Ces troubles vasomoteurs cutanés et hypersécrétoires accompagnent le plus souvent des crises stmétiliennes. Ils peuvent parfois se produire seuls dans les premiers jours de la cure : il s'agit alors le plus fréquemment d'hyperidrose généralisée ou de crises sudorales intenses (ce qui entraine de l'oligurie).

c) Les autres troubles neurologiques comportent des tremblements qui peuvent se voir à toutes les phases du traitement, mais on les rencontre essentiellement pendant la phase akinéto-hypertonique. Sur 40 tremblements (25 %), nous en avons 24 associés à la rigidité parkinsonnienne, 8 associés aux crises stémétiliennes, 2 associés à l'akathisie, enfin 6 se voient à titre d'incident unique (dont un était à prédominance droite). Ces tremblements sont de faible amplitude en général, localisés aux extrémités, surtout aux mains : nous avons un seul cas de tremblements généralisés lors de crises stémétiliennes.

D'autre part, nous avons dans nos observations quelques cas de modifications des réflexes : surtout réflexes ostéotendineux exagérés ; un cas de trépidation épileptoïde du pied inépuisable, un cas avec sigme de BABINSKI à droite. Ces troubles des réflexes se rencontrent à toutes les phases du traitement, mais plus volontiers au cours du syndrome akinéto-hypertonique.

Bien que ne faisant pas partie de nos observations, signalons un cas typique de troubles cérébelleux, constaté dans le service du Dr. BECACHE : véritable ataxie cérébelleuse, accompagnée d'hypermétrie et d'adiadococinésie, apparaissant 2 à 3 jours après le début du traitement et cèdant rapidement aux injections intra-veineuses de vitamine B_1.

Nous terminerons ce chapitre des manifestations neurologiques, d'une part, par la description de certains effets psychiques qui les accompagnent et, d'autre part, par la description d'incidents divers qui n'entrent pas dans les catégories précédentes.

Tout d'abord, nous avons retrouvé la concomitance des manifestations neurologiques précédentes et de certains phénomènes psychiques décrits par plusieurs auteurs, telle l'anxiété, particulièrement nette dans quelques unes de nos observations, associée fréquemment à l'insomnie à l'occasion des crises excito-motrices. Dans quelques cas, le traitement a déterminé chez le malade l'apparition d'une tonalité dépressive de l'humeur ; dans un cas, cette phase dépressive a été suivie d'une phase euphorique, qui ne s'est pas produite après l'arrêt du traitement, mais, au contraire, pendant la durée de celui-ci.

Il nous reste à décrire quelques incidents divers, rarement rencontrés.

La somnolence diurne, qui est un des gros inconvénients de beaucoup de neuroleptiques, ne se retrouve que dans 9 cas. Elle se produit le plus souvent dans les états maniaques (5 cas), surtout au début du traitement.

Des céphalées, vertiges, nausées, se rencontrent dans 2 cas.

Certains troubles digestifs sont également signalés dans 3 cas : un cas de gastralgie, un cas avec aggravation de la gastrite préexistante. Enfin, dans le 3ème cas, le malade a présenté une constipation opiniâtre avec selles décolorées, facies subictérique, mais pas de véritable ictère, foie un peu gros et douloureux, anorexie ; on a interrompu le traitement, ce qui a fait rétrocéder les troubles.

Nous trouvons une altération de l'état général dans 2 cas ; dans un cas déjà cité à propos des rares modifications tensionnelles (hypotension légère à 10/6), on note un amaigrissement assez important avec pâleur, langue saburrale ; les troubles ont rapidement rétrocédé à l'interruption du traitement. Dans l'autre cas, l'altération de l'état général se limite à un simple amaigrissement. Si, dans de rares cas, la thiopropérazine détermine ainsi de l'amaigrissement, elle a l'avantage de ne pas donner d'obésité qui s'observe avec d'autres phénothiazines, en particulier la lévomépromazine. (I)

Nous avons un cas de galactorrhée bilatérale (29-30), survenue chez une malade après sa sortie de l'hôpital.

Une faiblesse des membres inférieurs, avec une légère douleur et des fourmillements à leur niveau sont signalés dans 2 cas.

Une réaction allergique cutanée n'est observée que dans un cas.

Enfin on trouve dans un cas des troubles visuels subjectifs (vision brouillée).

Les examens biologiques sont rarement mentionnés dans nos observations (toujours normaux). Mais nous rappelons, à ce sujet, l'étude de PELLERAT et Mademoiselle RIVES (27) portant sur les explorations biologiques chez les ma-

lades traités au long cours par les phénothiazines, y compris la thiopropérazine. Ces auteurs n'ont trouvé aucune modification biologique valable susceptible de mettre en évidence une altération organique liée à la toxicité du produit.

B - Nous allons voir maintenant les relations qui existent entre les manifestations neurologiques et la posologie. Pour cela, nous avons compté le nombre de doses faibles, moyennes, fortes, correspondant à chaque type de manifestation neurologique, et à la catégorie sans incidents. Ces chiffres ont été comparés respectivement au nombre total des doses faibles, moyennes, fortes. On aboutit à des pourcentages assez intéressants.

a) - Relation entre la posologie et la fréquence globale des incidents.

Dans les cas où il n'y avait pas d'incidents neurologiques, nous avons compté 4 doses faibles ; ce chiffre est à comparer avec le total des doses faibles de toutes nos observations, soit 23. Ce qui donne I8 % d'absence de manifestations neurologiques dans les doses faibles.

En faisant un calcul analogue avec les doses moyennes, on trouve une proportion de 3I/96 doses moyennes, soit 4I % d'absence de manifestation neurologique.

Enfin, avec les doses fortes, le rapport est de 9/38, soit 24 %.

Ces chiffres semblent indiquer assez paradoxalement que c'est avec les doses moyennes et fortes que l'on a le moins d'incidents. On peut préciser que ce sont surtout les doses moyennes qui donnent le moins d'incidents, alors que la différence entre les doses faibles et fortes est

minime. Nous retiendrons donc au moins un fait certain : il n'y a pas de rapport de proportionnalité directe entre la fréquence des incidents et l'importance de la posologie. Nous sommes encore confirmés dans cette idée par les considérations suivantes : parmi les cures que l'on a dû interrompre à cause de l'intensité des incidents, on trouve avec une fréquence à peu près équivalente des doses faibles, moyennes et fortes.

b) - Relations entre la posologie et la fréquence de tel ou tel type particulier d'incident. (Nous ne parlerons pas des incidents akinétiques dont le nombre de cas est trop restreint).

- En ce qui concerne les crises stémétiliennes, elles sont constatées avec I5 doses faibles. Par rapport au total que nous avons donné précédemment de 23 doses faibles, cela donne une proportion de 65 %. Pour les doses modérées, on en compte 30/96, soit 3I %, pour lesquelles on trouve des crises stémétiliennes. Quant aux 38 doses fortes, nous n'en trouvons pas parmi elles qui donnent des crises stémétiliennes, ce qui donne la proportion de 0 %.

Ce résultat va dans le même sens que la proposition précédente, puisqu'il montre que les crises stémétiliennes sont nettement plus fréquentes avec les doses faibles. Et même, il y a une différence très frappante entre chaque catégorie de dose ; tout se passe comme si la fréquence des incidents de type stémétilien était inversement proportionnelle à l'importance de la posologie.

- Si l'on considère maintenant les incidents akinéto-hypertoniques, autrement dit les syndromes parkinsonniens, on constate que l'on y trouve I2 doses faibles sur 23, soit 52 % ;

I8 doses moyennes sur 96, soit I9 % ;
I8 doses fortes sur 38, soit 47 %.

On peut en déduire que les doses faibles ou fortes donnent une proportion d'incidents parkinsonniens à peu près équivalente, et que ce sont les doses moyennes qui en donnent le moins, ce qui est à rapprocher de ce que nous avons dit sur la fréquence globale des incidents.

- En ce qui concerne les incidents de type hyperkinéto-hypertonique , nous trouvons :
- 6 doses faibles sur 23, soit 26 % ;
- I6 doses modérées sur 96, soit I7 % ;
- 8 doses fortes sur les 38 doses fortes, soit 2I %.

Nous voyons qu'il y a peu de différence entre les diverses catégories de doses, cette légère différence étant en faveur des doses modérées qui donneraient le moins d'incidents, tandis que ce sont les doses faibles qui en donneraient le plus.

- Enfin, les chiffres obtenus pour les troubles neurovégétatifs sont les suivants :
- 7 doses faibles sur 23, soit 30 % ;
- 25 doses modérées sur 96, soit 27 % ;
- 5 doses fortes sur 38, soit I3 %.

Le pourcentage des troubles neurovégétatifs dans les doses fortes est nettement moindre, alors que les doses faibles et modérées donnent des pourcentages à peu près équivalents, ce qui concorde avec le fait que les troubles neurovégétatifs accompagnent le plus souvent les crises stémétiliennes.

Il se dégage de cette étude détaillée que si la fréquence des incidents quel que soit leur type, est plus élevée avec les doses faibles, c'est avec les crises stémétiliennes que la différence est la plus frappante. D'autre part, sauf en ce qui concerne les crises stémétiliennes et les troubles neurovégétatifs, ce sont les doses moyennes qui donnent le moins d'incidents.

c - Nous allons dire un mot de l'influence du type de la cure, continue ou discontinue, sur la fréquence des manifestations neurologiques. Remarquons que nous n'avons qu'un très petit nombre de cures discontinues, soit I2, effectuées sans association de correcteur, ce qui rend la comparaison difficile avec le nombre important de cures continues. Si l'on fait tout de même la comparaison avec les 57 cures continues sans association de correcteur, on constate :

- dans les 57 cures continues, I8 sont exemptes d'incidents neurologiques, alors que dans les cures discontinues, une seule est exempte de manifestations neurologiques.

Ainsi, il semble bien que les cures discontinues donnent davantage d'incidents neurologiques que les cures continues.

Dans le cadre des cures continues, l'étude de l'influence de leur durée brève, moyenne ou prolongée sur les manifestations neurologiques ne nous apportera pas de fait saillant. Nous nous bornerons à signaler que lorsque la cure est prolongée, c'est qu'il n'y a pas eu d'incidents trop importants dans la première partie de la cure. Mais dans ce cas, la poursuite de la cure augmente les chances d'apparition des manifestations hyperkinéto-hypertoniques. L'apparition de ces manifestations de façon très marquée, incite à interrompre la cure, car elles sont très gênantes et rétrocèdent assez lentement après l'arrêt de la cure.

D - Nous allons étudier maintenant les relations entre la fréquence des incidents et l'association de thérapeutiques correctrices.

I) - Thérapeutiques préventives des incidents neurologiques.

- Les antiparkinsonniens, parmi lesquels le trihexyphénidyle est le plus employé (dans 62 cas), viennent en tête. L'association avec la kémadrine se retrouve dans II cas; l'association avec le chlorhydrate d'orphénadrine est très rare : 2 cas.

- La lévomépromazine est employée seule avec la thiopropérazine ou associée avec des antiparkinsonniens : nous en avons globalement I3 cas.

- Un psychotonique, le phacétopérane, est employé dans 5 cas.

- Les antihistaminiques per os sont utilisés comme seule association dans 3 cas.

- La vitaminothérapie, assez souvent employée avec les correcteurs cités plus haut, n'est employée comme association unique que dans 2 cas.

Nous notons 57 cas où la thiopropérazine est employée seule. La comparaison entre la fréquence des incidents neurologiques dans cette dernière catégorie et la catégorie où le trihexyphénidyle est associée à la thiopropérazine est intéressante à considérer. En effet, la somme des manifestations neurologiques constatées dans les 57 cures où la thiopropérazine est employée seule s'élève à I32 (nous comptons tous les types d'incidents neurologiques) ; alors que dans les 62 cures où le trihexyphénidyle était associé à la thiopropérazine, ce chiffre tombe à 55, ce qui fait deux fois et demie moins d'incidents neurologiques. Ceci confirme les travaux effectués sur le trihexyphénidyle par MAUREL, SPIELMANN et PERRIN (26-25).

Il est difficile de faire une comparaison avec les autres correcteurs, car ceux-ci sont employés dans un nombre de cas trop restreint. Indiquons, toutefois, que dans les II cures avec kémadrine associée, on trouve un total de IO incidents; et dans les IO cures avec lévomépromazine associée, on trouve un total de 8 incidents, ce qui semble donner les mêmes résultats qu'avec le trihexyphénidyle.

D'autre part, un fait intéressant confirme assez bien cette indication générale en ce qui concerne la lévomépromazine. En effet, dans 2 cas, les incidents neurologiques, à type d'état parkinsonnien, diminuent puis disparaissent dès l'adjonction de lévomépromazine.

Nous n'avons pas d'exemple d'association avec l'alimémazine, préconisée par MESTRALLET et LANG (4) à la place de la lévomépromazine.

Quant aux 2 cas d'association avec le chlorhydrate d'orphénadrine, on ne peut que signaler l'absence de manifestations neurologiques lors de leur emploi, ce qui est en accord avec l'opinion de bien des auteurs qui préconisent ce correcteur (32).

A propos du psychotonique : le phacétopérane, employé comme correcteur, malgré le petit nombre de nos observations où l'on ne note pas d'incident, . semble bien avoir une action correctrice qui est vérifiée dans l'observation nº 3.

Les antihistaminiques per os, utilisés à la dose de 25 à 50 mg par jour comme seule association, n'ont pas une action correctrice bien nette. Dans nos 3 cas, nous en avons 2 avec manifestations neurologiques. Nous allons voir, par contre, leur bonne action correctrice sous forme injectable

lors des crises stémétiliennes.

Enfin, en ce qui concerne la vitaminothérapie, il semble bien que, employée seule, elle ne saurait avoir une action suffisante. Les 2 cas de nos observations comportent l'un des incidents neurologiques, l'autre non. Utilisée avec d'autres correcteurs, elle pourrait constituer un appoint appréciable.

En raison du nombre élevé de cas où la thiopropérazine était associée au trihexyphénidyle, nous pouvons étudier l'influence de cette association sur chacun des types d'incident neurologique pris en particulier. Nous ne pouvons faire la même étude avec les autres associations qui sont en nombre trop faible.

En ce qui concerne le syndrome hyperkinétique, nous trouvons 35 manifestations neurologiques de ce type dans les 57 cures avec thiopropérazine employée seule, c'est-à-dire, dans 6I % des cas ; alors qu'il n'y en a que 8 dans les cures avec association de trihexyphénidyle, soit I2 % des cas. Ce qui montre d'une façon frappante le rôle protecteur du trihexyphénidyle dans le syndrome hyperkinétique.

- Il en est de même dans les troubles neurovégétatifs (53 % sans trihexyphénidyle, et 6 % avec trihexyphénidyle).

- Ce rôle protecteur se retrouve encore dans les manifestations parkinsonniennes (44 % sans trihexyphénidyle et I8 % avec trihexyphénidyle).

- Quant aux manifestations hyperkinéto-hypertoniques, leur fréquence n'est pas influencée de façon significative, ce qui a été signalé par LAMBERT : I5 % de ces manifestations sans trihexyphénidyle et 24 % avec trihexyphénidyle.

Ainsi, le trihexyphénidyle a une bonne action correctrice préventive sur toutes les manifestations neurologiques, sauf pour le syndrome hyperkinéto-hypertonique.

2 - Les thérapeutiques curatives des manifestations neurologiques paroxystiques.

En ce qui concerne la correction des manifestations neurologiques paroxystiques (crises stémétiliennes et troubles neurovégétatifs), les thérapeutiques utilisées dans nos observations avec succès sont la prométhazine par voie I.M., la diéthazine par voie I.M. ou I.V., l'iso-amyl-éthyl-malonylurée I.V., enfin le phacétopérane I.V.

C H A P I T R E III

ETUDE SYNTHETIQUE

E T

DISCUSSION

I - INDICATIONS DE LA THIOPROPERAZINE

Les résultats thérapeutiques que nous avons passé en revue au cours du chapitre précédent vont nous permettre de mieux préciser les indications de la thiopropérazine.

A - Meilleures indications

I - Les schizophrénies constituent une des meilleures indications de la thiopropérazine.

- Dans les schizophrénies d'invasion et de Ière réinvasion, où d'autres thérapeutiques sont facilement actives, la thiopropérazine est intéressante à cause de la rapidité souvent spectaculaire et de la profondeur de son action. Il importe, en effet, d'enrayer le plus vite possible le processus psychotique afin d'éviter l'établissement d'une structuration morbide durable.

- dans les schizophrénies d'évolution ancienne intermittente, où les autres thérapeutiques ont tendance à épuiser leur action, la thiopropérazine a de plus grandes chances d'être efficace, de par son action incisive. Mieux que d'autres neuroleptiques, mieux aussi qu'un neuroleptique voisin comme la prochlorpémazine, elle est capable de produire un bouleversement de la structure psychotique, susceptible d'aboutir à la normalisation.

- nous avons vu que c'est surtout dans les schizophrénies chroniques où l'organisation délirante tend à se fixer que ce bouleversement est le plus évident, pouvant entrainer une reviviscence psychotique précédant, en général, une normalisation plus ou moins durable suivant les cas. Ainsi, dans les schizophrénies chroniques, c'est la thiopropérazine

qui a le plus de chances d'ébranler des structures psychotiques anciennes.

L'atteinte du noyau même de la psychose par la thiopropérazine montre donc que celle-ci est tout l'opposé d'une camisole chimique, son action étant essentiellement qualitative.

2 - Les états aigus des autres psychoses avec excitation psycho-motrice constituent également une des meilleures indications, l'action de la thiopropérazine étant particulièrement puissante et rapide, plus que d'autres neuroleptiques, y compris la prochlorpémazine dont l'efficacité est indiscutable. Il s'agit ici :

- des manies,
- des bouffées délirantes
- des confusions mentales.

- On peut y rattacher les troubles du comportement des oligophrènes avec excitation psycho-motrice.

3 - Après les schizophrénies et les autres états psychotiques aigus, on peut ranger en 3ème lieu dans les indications, les psychoses hallucinatoires chroniques qui sont favorablement influencées grâce à l'action hallucinolytique rapide de la thiopropérazine. La disparition des hallucinations est souvent accompagnée d'une bonne auto-critique, ce qui atteste encore une fois de la profondeur de l'action de la thiopropérazine.

B - INDICATIONS SECONDAIRES

- dans les délires paranoïaques, l'élément hypersthénique tombe, les interprétations délirantes diminuent, mais le fond mental n'est pas modifié, en raison de sa structure particulièrement solide.

- en ce qui concerne les délires d'imagination, nos deux cas, dont l'un est un échec et, par ailleurs, l'insuffisance des cas rapportés par les auteurs, ne permettront pas d'en faire une indications particulière.

- bien que nous n'en ayons pas d'exemples dans nos observations (cas très rebelles), les troubles caractériels chez les épileptiques peuvent être améliorés.

C - ECHECS

- nos observations s'accordent avec l'opinion généralement admise en ce qui concerne les mélancolies où la thiopropérazine échoue.

- il en est de même dans les névroses dont la thiopropérazine ne saurait modifier la structure.

II - CONDITIONS OPTIMA DE LA REUSSITE DU TRAITEMENT.

Il convient maintenant d'étudier quelles sont les meilleures conditions qu'il faut réunir pour avoir les résultats thérapeutiques les plus intéressants. Il est bien entendu que les facteurs d'environnement, le contact psychothérapique entre le malade, le médecin et le personnel infirmier jouent un rôle important. Mais quelle que soit l'importance de ces facteurs, il n'en reste pas moins que l'on ne saurait nier l'apport original de la thiopropérazine, dont il est évident que l'action ne saurait se réduire à celle d'un placebo.

Dans l'étude qui va suivre, nous nous en tiendrons aux facteurs proprement médicamenteux. Nous verrons successivement :

- l'influence des doses,
- l'influence des manifestations neurologiques,
- nous discuterons ensuite l'emploi des cures continues ou discontinues.

A - Influence des doses

Dans le tableau suivant, nous donnons pour chacun des types d'amélioration le pourcentage des doses faibles, moyennes et fortes de thiopropérazine.

TABLEAU III

RESULTATS EN FONCTION DES DOSES

	faibles	moyennes	fortes
++++	26 %	28 %	2I %
+++	2I %	I9 %	8 %
++	I8 %	2I %	I6 %
+	22 %	I3 %	I2 %
0	I3 %	I8 %	40 %

Nous ne donnons pas de pourcentage pour les aggravations qui sont seulement au nombre de 2 (I correspondant à des doses moyennes, l'autre à des doses fortes).

L'impression que l'on retire est qu'on n'obtient pas de meilleur résultat avec des doses fortes. La proportion élevée des doses fortes dans les échecs s'explique si l'on admet que souvent on a tendance à augmenter la posologie précisément à cause de l'inefficacité. Il n'y a pas de différence manifeste dans les résultats entre les 3 catégories de doses faibles, modérées et fortes.

B - Etudions maintenant l'influence des manifestations neurologiques sur les résultats thérapeutiques.

Nous touchons là à un débat fondamental : les incidents neurologiques sont-ils nécessaires pour que le traitement soit efficace ? Dans ces conditions, loin de chercher à les éviter à tout prix, doit-on rechercher leur apparition ?

Pour DELAY, DENIKER (IO-II), les incidents neurologiques sont une condition nécessaire pour l'obtention de l'amélioration. Pour eux, les rares sujets qui n'ont pas présenté de manifestations neurologiques correspondent à des échecs ; dans certains cas, les résultats positifs n'ont été obtenus qu'après une phase d'accentuation du syndrome mental initial accompagnant les manifestations neurologiques paroxystiques. Dessorte que pour eux, il ne faut pas s'inquiéter outre mesure d'une aggravation passagère de la symptomatologie.

COIRAULT (6-7) de même, qui voit dans la thiopropérazine une thérapeutique de réoscillation biologique, cherche à obtenir les incidents neurologiques qu'il considère comme une "libération motrice de l'angoisse".

Inversement, les incidents neurologiques, manifestation gênante de la cure, peuvent-ils être réduits sans porter atteinte à l'efficacité de la thiopropérazine ?

PERRIN, MAUREL, LAMBERT, BROUSSOLLE (28-24) et leurs collègues du Comité Lyonnais de Recherche thérapeutique, pensent que les améliorations avec la thiopropérazine ne sont obtenues qu'autant qu'apparaissent des manifestations striées, mais ils pensent que cette conjonction d'effets n'est pas indispensable.

Ils émettent l'hypothèse que si l'on démontre la relation de l'action antipsychotique à l'effet antiapomorphine, on devrait pouvoir dissocier l'effet cataleptisant de

l'effet antiapomorphine au moyen de thérapeutiques appopriées. Ils pensent que l'association de méthylphénidate par voie I.V. ou de chlorhydrate de pipradol par voie buccale, non seulement atténue les manifestations neurologiques dans leur intensité et leur fréquence, mais aussi parait renforcer les effets thérapeutiques de la thiopropérazine. Ils pensent aussi que la dissociation entre l'effet antiapomorphine et l'effet cataleptisant pourrait être réalisé si l'on découvrait un produit pour lequel le seuil d'apparition de l'effet antipsychotique serait suffisamment plus bas que le seuil d'apparition des complications neurologiques.

Nous avons cherché si nos observations apportaient des précisions à ce sujet.

Tout d'abord, nous avons comparé la fréquence des incidents neurologiques en fonction des types d'amélioration. On constate :

- pour 38 grandes améliorations ++++ : 79 incidents
- pour 26 améliorations moyennes +++ : 39 incidents
- pour 29 améliorations appréciables ++ : 47 incidents
- pour 22 améliorations légères + : 37 incidents
- pour 37 échecs : 48 incidents.

Ces chiffres montrent l'existence indiscutable d'une corrélation entre la qualité de l'amélioration et le nombre des manifestations neurologiques. Nous rappelons que nous avons retrouvé dans quelques unes de nos observations le fait déjà signalé par DELAY (4) : à une phase initiale de reviviscence psychotique contemporaine de manifestations neurologiques. succède une phase d'amélioration de la psychose.

Nous avons cherché si la qualité des améliorations

était en corrélation avec un type particulier d'incident. Les données numériques, que nous ne rapportons pas, ne nous permettent pas de dégager des différences significatives, la proportion des types d'incidents étant sensiblement la même, quels que soient les types d'amélioration.

Nous avons ensuite comparé les améliorations en fonction de l'adjonction ou non de correcteurs, essentiellement le trihexyphénidyle, afin de voir si la corrélation entre les résultats thérapeutiques et les incidents était indispensable.

Nous constatons :

Dans les améliorations ++++ : II cures où la thiopropérazine était employée seule, sur un total de 57 cures de ce type, soit I9 %,

I7 cures de thiopropérazine associée au trihexyphénidyle, sur 62 cures de ce type, soit 27 %.

Dans les échecs, on trouve I3 cures de thiopropérazine employée seule, soit 22 %,

9 cures de thiopropérazine associée au trihexyphénidyle, soit I4 %.

Dans ces deux types extrêmes de résultats, on obtient des pourcentages concordants qui plaident avec éloquence en faveur de l'association de correcteurs. Sans aller jusqu'à affirmer que l'adjonction de trihexyphénidyle augmente le nombre des grandes améliorations et réduit celui des échecs, on peut du moins retenir le fait certain que cette adjonction ne compromet pas le résultat thérapeutique.

C - En fonction de la réponse apportée à cette question de la corrélation entre les manifestations neurologiques et les améliorations, on sera amené à faire un choix

entre diverses modalités d'emploi de la thiopropérazine : en cures continues ou discontinues.

Les auteurs qui jugent nécessaire l'apparition des incidents préconisent le mode d'administration en cure discontinue. En effet, pour DELAY et DENIKER (IO-II), la technique de l'administration discontinue permet, durant la période d'expérimentation du médicament, de s'assurer de la complète réversibilité des symptômes engendrés par la drogue. Elle permet également de juger les effets thérapeutiques qui, pensent-ils, sont surtout appréciables lors de la cessation du médicament.

Ces auteurs proposent la méthode suivante :

- Dans une première phase, on utilise une posologie progressive. La dose initiale est de IO mg par 24 h. per os en 2 prises. On augmente de IO mg tous les 2 jours, jusqu'à l'apparition des premiers signes neurologiques. C'est généralement la constatation du réflexe tonique du biceps qui représente le premier signe d'hypertonie, l'état d'akinésie s'étant auparavant développé. On suivra avec soin le développement des syndromes akinéto-hypertoniques et hyperkinéto-hypertoniques en fonction de la dose administrée, puis le traitement est suspendu jusqu'à disparition de tous les symptômes dus au médicament.

- Dans une deuxième phase, on fait des cures répétées, quand la réactivité du malade a été examinée lors de la première phase. On adopte pour ces cures ultérieures une posologie en plateau à dose constante, en recourant, d'emblée, à la dose optima permettant d'obtenir un syndrome neurologique suffisamment accentué, encore que supportable. Cette posologie varie entre 40 et IIO mg par jour, habituellement elle est aux environs de 50 mg par jour, per os. Chaque cure est poursuivie pendant 5 jours au moins après l'apparition des premiers symptômes parkinsonniens. DELAY utilise dans ses

premiers essais pour un même malade 6 traitements répétés, mais ce nombre n'est pas limitatif. Il a également utilisé la voie I.M. à dose égale, mais il semble que ce mode d'administration ne facilite pas la production des symptômes neurologiques recherchés.

- Il existe une dernière phase dite d'entretien, qui est facultative : on établit une posologie de l'ordre de quelques milligrammes, ou bien on peut substituer la prochlorpémazine, comme traitement d'entretien.

COIRAULT (6-7) préconise une méthode analogue : première cure de 5 jours avec une dose initiale de 20 mg, et augmentation de I0 mg tous les jours jusqu'à l'apparition de signes neurologiques. L'arrêt du produit est maintenu jusqu'à la disparition des phénomènes neurologiques. Ensuite, cure de 2 jours, suivie d'un arrêt de 2 ou 3 jours, renouvelée suivant un rythme analogue à celui des électro-chocs, d'où le terme de chimiochoc. Les doses varient de 20 à 60 mg, par voie I.M. de préférence.

DESHAIES (I5) préfère l'emploi d'une dose unique et massive de l'ordre de 30 à 60 mg per os, répétée 2 ou 3 fois par semaine pendant plusieurs semaines. La dose est augmentée à chaque prise pour atteindre au maximum I50 mg.

Pour les auteurs qui tiennent les incidents neurologiques pour indésirables, l'emploi de cures continues avec association de correcteurs est logique. PERRIN, MAUREL, LAMBERT, BROUSSOLLE (28-24) utilisent ainsi des cures continues suivant une méthode analogue à celle employée pour les autres phénothiazines. Pendant I0 à 30 j. ou même pendant plusieurs mois, ils utilisent une dose rapidement croissante : 20 à 60 mg, suivie d'une lente régression. L'association de médicaments antiparkinsonniens est nécessaire.

DESHAIES (I5) a utilisé aussi la cure continue,

avec de fortes doses quotidiennes, pour atteindre 100 à 300 mg par jour.

Que peut-on déduire du bilan de nos observations ? Y trouverons-nous des éléments de réponse à ce débat ?

I - Nous y trouvons des arguments qui plaident en faveur des cures continues.

- Les améliorations apparaissent le plus souvent en cours de cure. Ce n'est que dans une minorité de cas que l'on voit apparaitre les améliorations à l'arrêt du traitement, comme l'a vu DELAY (10). Dans ces derniers cas, il s'agissait en fait d'une amélioration que masquaient les manifestations neurologiques s'intensifiant au maximum (le malade n'avait pas de correcteurs). L'arrêt du traitement faisait disparaitre ces manifestations et laissait apparaitre l'amélioration. Exemple : observation nº 4. On peut penser que l'adjonction d'un antiparkinsonnien aurait empêché l'apparition de manifestations neurologiques aussi intenses, sans diminuer la valeur de l'amélioration, qui se serait manifestée en cours de cure.

D'autre part, bien plus fréquemment l'arrêt de la cure a entrainé immédiatement une rechute. Exemples : observations nº 3, 5 et 9. En particulier, l'observation nº 5 montre même, qu'à l'occasion de 2 interruptions, nous avons chaque fois une rechute ; toutes deux ont été suivies d'une nouvelle amélioration dès la reprise du traitement.

Un autre argument est, comme nous l'avons vu, qu'il n'y a pas de corrélation indispensable entre la fréquence des incidents et la fréquence des améliorations. Nous avons observé, en effet, que la proportion de bons résultats dans les cures où le trihexyphénidyle était associé (en moyenne

6 mg par jour) était légèrement supérieure à la proportion de bons résultats obtenus quand la thiopropérazine était employée seule. Il semblerait même que le trihexyphénidyle renforcerait l'action bénéfique de la thiopropérazine.

Il serait intéressant de faire la même comparaison avec d'autres correcteurs. Les quelques observations où ceux-ci sont employés nous ont montré une action favorable, ce qui nous permet de penser qu'avec un nombre d'observations suffisant, on obtiendrait des résultats comparables à ceux du trihexyphénidyle.

Nous ferons une mention particulière pour la lévomépromazine (100 mg par jour en moyenne) (4), qui parait indiquée quand un effet sédatif est recherché, et que beaucoup d'auteurs tendent à employer systématiquement.

Au contraire, certains cas où la passivité prédomine bénéficieraient d'un correcteur psychotonique, tel que le phacétopérane (40 mg par jour).

On associe volontiers deux correcteurs. La formule la plus fréquemment employée est l'association thiopropérazine, lévomépromazine et antiparkinsonnien.

En conclusion, le traitement préventif, et éventuellement curatif, des manifestations neurologiques nous parait devoir être systématique. La prise en considération des signes d'alarme, surtout dans le domaine neurovégétatif, permettra d'éviter des accidents graves, étudiés par SCHOTT et CHANOIT (33). Il faudra surveiller de près l'apparition d'incidents tardifs de type hyperkinéto-hypertonique ; il sera prudent, alors, d'interrompre la cure, car, comme nous l'avons vu, ces manifestations sont gênantes, non influencées par les correcteurs, et rétrocèdent assez lentement.

C'est une des raisons pour lesquelles il est bon de ne faire des cures prolongées que dans des cas particuliers où l'action de la thiopropérazine est spécifique. La surveillance sera particulièrement étroite chez les anciens malades qui ont reçu des traitements antérieurs et qui sont plus sensibles à l'action de la thiopropérazine.

2 - Dans le cadre des cures continues, nous allons étudier :

- l'influence de la durée de la cure sur les résultats,
- l'influence des diverses modalités d'évolution de la posologie.

Influence de la durée de la cure continue sur les résultats.

Nous avons formé un tableau où sont indiqués, pour les 42 cures de durée brève, les 60 cures de durée moyenne, et les 48 cures de durée prolongée, les pourcentages respectifs des types d'amélioration. (Tableau IV, page I0I).

Nous n'avons pas établi de pourcentage pour les aggravations en nombre trop restreint : 3 dont 2 dans les cures brèves et I dans les cures moyennes.

On peut retirer de ce tableau la notion que l'on n'augmente pas les chances d'obtenir de bons résultats en prolongeant la durée de la cure. Nous avons vérifié, par ailleurs, que la plupart des améliorations dans les cures prolongées apparaissent dans la phase initiale, ce qui, d'ailleurs, confirme l'action originale qualitative de la thiopropérazine.

TABLEAU IV

RESULTATS EN FONCTION DES DUREES DES CURES

Durées / Résultats	Brèves	Moyen.	Prolongées
++++	25 %	38 %	I9 %
+++	I2 %	I8 %	I7 %
++	I9 %	I0 %	25 %
+	6 %	I7 %	I8 %
0	33 %	I5 %	2I %

Ajoutons que si la cure est trop brève, assez souvent le malade rechute immédiatement, ce qui se traduit par les 33 % d'échecs dans les cures brèves.

Influence des diverses modalités d'évolution de la posologie sur les résultats.

D'après notre bilan, tous les profils de cure sont à peu près équivalents du point de vue de l'efficacité thérapeutique. Nous avons vu, par ailleurs, que les doses faibles donnaient autant d'incidents, sinon plus, que les doses modérées ou fortes. Aussi, dans ces conditions, il ne s'impose pas de commencer les cures par des doses progressives.

Les doses fortes ne donnant pas un nombre de manifestations neurologiques plus élevé, mais ne donnant pas non plus de résultat thérapeutique meilleur, il est préférable d'utiliser des doses modérées, que l'on donnera donc d'emblée sans progression initiale et que l'on maintiendra en principe constante tout le long de la cure. Toutefois, il va sans dire que l'on adaptera la posologie à chaque cas particulier, suivant l'âge, le sexe, le poids, l'état physique, la nature, l'intensité du syndrome : ainsi par exemple, dans les cas très aigus, on peut donner des doses plus fortes et la voie intramusculaire sera utilisée de préférence au début de la cure, avant de passer à la voie orale.(Signalons, en passant, que si la voie I.M. est utilisée, il est commode d'associer à chaque ampoule de thiopropérazine, une ampoule de prométhazine qui par cette voie a une bonne action correctrice comme nous l'avons vu et, en plus, a une action sédative). Il faut aussi tenir compte de la sensibilité à la thiopropérazine, très variable suivant les malades.

3 - En ce qui concerne les <u>cures discontinues</u>, nous nous bornerons à constater que les I2 cures de nos observations s'appliquaient à des malades chroniques.

Les résultats obtenus ont été des améliorations appréciables (++), spectaculaires mais transitoires, sauf une qui a été une amélioration spectaculaire plus durable. Nous ne pouvons pas juger de la valeur respective des cures discontinues en prises uniques ou en séries, car nous n'en avons que très peu de cas.

A la lumière des considérations précédentes, on peut se faire une idée de la place respective des cures continues et discontinues et de leurs modalités d'emploi.

En général, on fera des cures continues de durée

moyenne (I5 à 40 jours) de posologie modérée, en principe constante, avec association de correcteurs. La durée moyenne de la cure permet de diminuer les chances d'apparition tardive du syndrome hyperkinéto-hypertonique sur lequel les correcteurs n'ont pas d'action, tout en étant suffisamment longue pour éviter le risque de rechute par arrêt précoce.

Dans tous les cas, il est important de donner un traitement d'entretien après la cure de thiopropérazine. Pour cela, on essaiera de lui substituer, avant la sortie, en vue de la post-cure, un autre neuroleptique, essentiellement la prochlorpémazine.

Il y a des cas particuliers ; par exemple :

- Les cures prolongées sont réservées aux cas où l'action de la thiopropérazine est vraiment spécifique. On continue alors la thiopropérazine en post-cure à dose faible, avec correcteurs. Si des incidents hyperkinéto-hypertoniques apparaissent, on peut arrêter temporairement la cure, en substituant au besoin un neuroleptique moins agressif.

- Les cures discontinues seraient plutôt réservées aux cas de schizophrénies chroniques afin d'utiliser au maximum l'effet incisif du médicament, qui sera le plus apte à ébranler des structures psychotiques anciennes, en suscitant un nouveau dynamisme. Mais on associera toujours des correcteurs.

III - THEORIES PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'explication physiopathologique de l'action de la thiopropérazine reste actuellement du domaine de l'hypothèse. L'analogie entre la symptomatologie post-encéphalitique et les manifestations neurologiques de la thiopropérazine suggère que le médicament agit au niveau des structures méso-diencéphaliques. BRUYN (5) invoque un renforcement des fonctions néo-striées inhibitrices, ce qui expliquerait le syndrome akinéto-hypertonique. Les antiparkinsonniens, comme le trihexyphénidyle, la kémadrine, le diéthazine, l'orphénadrine, inhiberaient les fonctions néo-striées, provoquant ainsi ce que l'auteur appelle une "choréatisation". C'est ce qui explique que les antiparkinsonniens n'ont pas d'action sur le syndrome hyperkinéto-hypertonique.

Le fait que la volonté du malade, ou une stimulation psychique exogène peut un moment interrompre la crise stémétilienne, et qu'une émotion peut la provoquer, plaide en faveur de la participation de la formation réticulée. Mais on ne peut préciser davantage les rôles respectifs qui reviennent au système activateur ascendant bulbo-ponto-méso-diencéphalique et au système inhibiteur afférent diffus. Les connaissances neuro-physiologiques dans ce domaine sont en pleine évolution. Tout ce que l'on peut dire, c'est que, comme l'a remarqué BALVET, la thiopropérazine, capable de produire les effets neuro-psychiatriques qu'elle guérit (catatonie, reviviscence psychotique), agit plus qu'aucune autre phénothiazine, au niveau même des structures neurologiques qui sous-tendent la psychose.

Signalons enfin que l'action des formations centrencéphaliques sur la régulation du fonctionnement neuro-végétatif permet de comprendre que la thiopropérazine a été essayée en médecine générale. Les principales indications non psychiatriques actuellement retenues, et que nous ne citerons que pour mémoire, sont :

- le chorée de Sydenham
- la chorée de Hutington
- le torticolis spasmodique
- la rectocolite hémorragique
- les crises hyperalgiques de l'ulcère gastro-duodénal.

Les doses utilisées sont très faibles par rapport aux doses psychiatriques, puisqu'elles varient entre I et 5 mg par jour.

Ainsi, le caractère incisif de l'action de la thiopropérazine, la profondeur du remaniement de la personnalité morbide qu'elle provoque, la qualité des améliorations qu'elle permet d'obtenir, sont autant de propriétés qui lui confèrent une place élective dans l'arsenal chimiothérapique.

Elle est particulièrement apte à atteindre le noyau même de la psychose, non seulement en abrasant les symptômes "positifs", mais aussi en laissant beaucoup moins apparaitre de symptômes "négatifs", tel que le "syndrome de passivité" de BALVET (2). Ce qu'elle laisse plutôt subsister, ce sont les troubles d'allure névrotique qui, pour les uns, représentent le fond névrotique qui a fait le lit de la psychose et pour les autres, ne sont que des reliquats de la psychose ayant seulement l'apparence d'une structure névrotique.

Quoi qu'il en soit, c'est alors que pourra s'exercer dans les meilleures conditions une action psychothérapique.

Le recul nous manque encore pour juger de l'action à longue échéance de la thiopropérazine sur les psychoses. Leur évolution et leur pronostic n'apparaissent pas radicalement transformés. Néanmoins, nous avons avec ce neuroleptique, des exemples très encourageants, puisque sur I0 malades traités en post-cure, 9 n'ont pas rechuté après un délai de plusieurs mois, et dans 2 cas après un délai de I an et demi. Pour de tels malades, chez qui la thiopropérazine a eu une action véritablement spécifique, il est permis d'espérer une amélioration du pronostic lointain.

Ainsi, la thiopropérazine ouvre en thérapeutique psychiatrique une voie originale, dont l'avenir permettra de juger la fécondité.

C O N C L U S I O N S

I - Nous nous sommes proposée de faire un bilan des résultats obtenus en thérapeutique psychiatrique avec une nouvelle phénothiazine pipérazinée : la thiopropérazine.

Notre travail utilise 155 observations provenant des hôpitaux psychiatriques du Vinatier, de Bassens et de Rouffach.

II - L'étude des résultats thérapeutiques permet de préciser les indications préférentielles.

Les meilleures indications sont les suivantes :

a) - <u>les schizophrénies</u>

- aigues récentes d'invasion et de Ière réinvasion où la thiopropérazine est très intéressante par rapport aux autres neuroleptiques à cause de la rapidité et de la profondeur de son action ;

- les réinvasions ultérieures où les thérapeutiques antérieures tendent à épuiser leur action et où la thiopropérazine a une action incisive ;

- les schizophrénies chroniques où la thiopropérazine a le plus de chance d'ébranler des structures psychotiques anciennes.

b) - <u>le dehors des schizophrénies</u>

- les états aigus avec excitation psychomotrice : dans les manies, les bouffées délirantes, confusions mentales, son action est plus rapide et plus puissante que celle des autres neuroleptiques.

- les psychoses hallucinatoires chroniques

où la thiopropérazine a une action hallucinolytique rapide, suivie souvent d'une bonne auto-critique.

III - L'existence fréquente de manifestations neurologiques associées pose le problème de savoir si celles-ci sont indispensables pour obtenir le résultat thérapeutique maximum (DELAY, DENIKER, COIRAULT préconisent, en conséquence, des cures discontinues pour mieux contrôler les manifestations neurologiques recherchées), ou bien si, au contraire, on peut tenter de les éviter par des thérapeutiques correctrices sans compromettre le résultat (PERRIN, MAUREL, LAMBERT préconisent ainsi des cures continues avec adjonction de correcteurs).

IV - Après avoir discuté ces opinions, à la lumière de nos observations, nous proposons les modalités de cures suivantes :

On pratiquera, en général, des cures continues de durée moyenne (I5 à 40 jours), de posologie modérée constante, avec association de correcteurs, qui ne compromettent pas la qualité du résultat, la renforceraient plutôt. La durée moyenne de la cure permet de diminuer les chances d'apparition tardive du syndrome hyperkinéto-hypertonique. Avant la sortie, on essaiera de substituer à la thiopropérazine, en vue de la post-cure, un autre neuroleptique : la prochlorpémazine essentiellement.

Il y a des cas particuliers ; par exemple :

- les cures prolongées sont réservées aux cas où l'action de la thiopropérazine s'avère vraiment spécifique ; on continue alors la thiopropérazine en post-cure à dose faible avec correcteurs. Si des incidents hyperkinéto-hypertoniques apparaissent, on peut arrêter temporairement la cure, en substituant au besoin un neuroleptique moins agressif.

- les cures discontinues seraient plutôt réservées aux cas de schizophrénies chroniques afin d'utiliser au maximum l'effet incisif du médicament qui pourra susciter un nouveau dynamisme. Mais on associera toujours des correcteurs.

V - Par le caractère incisif de son action, la qualité des améliorations qu'elle permet d'obtenir, la thiopropérazine occupe une place élective dans l'arsenal chimiothérapique.

Le Président de la Thèse :

Pr. DECHAUME

VU, le Doyen :

Pr. HERMANN

VU et permis d'imprimer
Lyon, le 19 avril 1961.

Le Recteur Président du
Conseil de l'Université,

P. LOUIS.

B I B L I O G R A P H I E

I - ACHAINTRE A., BROUSSOLLE P.
Mesdemoiselles FLORIO et PAUGET
Variations pondérales et neuroplégiques. Etude de 393 courbes de poids.
Ann. Méd. Psych. nº 4 - Avril 1960.

2 - BALVET P.
Les comportements de passivité au cours de la psychothérapie des psychoses.
Jl.de Méd.de LYON - nº spécial (23 Mai 1959)

3 - BECACHE A.
Le traitement des Etats Maniaques par le 3277 R.P. (phénergan).
Thèse Alger 1953 - Nº 28.

4 - BONNET H., GUYOTAT J.
Avec la participation de LAMBERT P., MARIN A., MESTRALLET A. et LANG A.
Les associations thérapeutiques en psychiatrie.
Congrès de BERLIN 1960. Compte rendu dans le Concours Médical du 8 avril 1961, 14, 83ème année.

5 - BRUYN
L'apparition des troubles neurologiques après l'emploi du stémétil.
(article à paraitre) SOESTERBERG (Pays Bas).

6 - COIRAULT R., GIRARD V., JARRET R., ROUIF J.
Nouvelle conception thérapeutique en psychiatrie : le chimio-choc sans perte de conscience avec le 7843 R.P. Soc. Méd. Psych. 22.12.58
In Ann. Med. Psych. 1959, I, I, 160

7 - COIRAULT R., GIRARD V., JARRET R. et ROUIF J.
Le chimio-choc au 7843 R.P. : diméthyl sulfamido. 3 (N. méthyl-pipérazinylpropyl). 10 phénothiazine. Ann. Med. Psych. (1959) 117, (II) nº I, p. 45 à 72.

8 - Madame COURVOISIER S., DUCROT S., FOURNEL J., JULOU L.
Propriétés pharmacologiques générales de la diméthyl - sulfamido - 3 (méthyl - 4" - pipérazinyl - 3' - propyl.). 10 phénothiazine (7843 R.P.). C.R. du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue Française LVIème session, STRASBOURG 21.26.7.58, in Ann. Méd. Psych. 1958, 2, 3, p. 600.

9 - Madame COURVOISIER S., LAMBERT P.A.
Essai de classification pharmacologique et clinique de certains neuroleptiques à structure phénothiazinique - Société MOREAU de TOURS. Groupe d'Etudes Psychopharmacologiques - C.R. Séance du 28 juin I959. p.23/26.

I0 - DELAY J., DENIKER P., ROPERT R., BARANDE R., EURIEULT M.
Syndromes neurologiques engendrés par un nouveau neuroleptique majeur le 7843 R.P. - C.R. Congrès de Psych. et Neur. de Langue Française. 56ème session - STRASBOURG, 2I - 26. 7. 58, in. Ann. Méd. Psych. I958, 2, 3, p. 600.

II - DELAY J., DENIKER P., ROPERT R., BEEK H., BARANDE R. EURIEULT M.
Syndromes neurologiques expérimentaux et thérapeutique psychiatrique.
La Presse Médicale I959, 67. nº 4 - p. I23/6 et nº 6 - p. 20I/3.

I2 - DELAY J., DENIKER P., ROPERT R., BARANDE R., EURIEULT M.
Effets psychiques de la nouvelle phénothiazine sulfamidée 7843 R.P. C.R. Congrès de Psych. et Neur. de langue Frse, 56ème session, STRASBOURG, 2I - 26. 7. 58, in Ann. Méd. Psych. I958, 2, 3, p. 60I

I3 - Madame DEMAY - LAUCAN ., Messieurs FOURNIAL, DEMAY, ABRAHAM, ROUDIERE.
Effet particulier du 7843 R.P. chez des hébéphrènes : existence d'une activité hallucinatoire et délirante non extériorisée jusque là.
Ann. Méd. Psych. Juin I960. Tome 2, nº I.

I4 - DENBER, RAJOTTE et KAUFFMAN.
Clinical experience with a new phenothiazine. Amer. Jl. Of Psych. (Juin I959) II5, I2, p. III6.

I5 - DESHAIES G., BENDA PH., Mademoiselle TARDY C., CARROT P.
De la technique d'administration du 7843 R.P.
Soc. Méd. Psych. Séance du 25 Nov. I959.

I6 - FREHAN F.A.
"Thérapeutic implications of differential effects of new phenothiazine compounds".
The Amer. Journal of Psychiatry. II5. 7. p. 577 à 585. - 1959 -

I7 - GUIRAUD P. et Mademoiselle DAVID C.
Traitement de l'agitation par un antihistaminique (3277 R.P.). Communication au 48ème Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française - BESANCON - NEUFCHATEL. 24. 30 juillet I950.

I8 - HIPPIUS H.
De la classification des dérivés de la phénothiazine.
Entretiens franco-allemands - LYON - 2I, 22 Nov. I959. p. 5I à 55. Nº Spécial.

I9 - LAMBERT P.A., DIEDERICHS A., CHARRIOT G., CHAPOT G.
Indications, modalités d'emploi et tolérance de la thiopropérazine en psychiatrie. Comm. au Congrès de Neurologie et de Psychiatrie de langue française - LILLE Juin-Juillet I960.

20 - LAMBERT P.A., MAUREL H., PERRIN J.
Les différents neuroleptiques utilisés en psychiatrie. Première Réunion franco-allemande - LYON - Nov. I959 - Nº Spécial. Rev. LYON Méd. I960.

2I - LAMBERT P.A., PERRIN J., REVOL L., ACHAINTRE A., BALVET P., BEAUJARD M., BERTHIER C., BROUSSOLLE P., REQUET A.
Essai de classification des neuroleptiques d'après leurs activités psycho-pharmacologiques et cliniques.
Réunion Intern. de Neuro-Psycho-Pharmacologie - ROME. 8/I3 sept. I958. p. 6I9 à 624.

22 - LAMBERT P.A., REVOL L.
Classification psychopharmacologique et clinique des différents neuroleptiques. Indications thérapeutiques générales dans les psychoses.
La Presse Médicale (8ème année nº 4I, 24 sept. I960 pp. I509 - I5II).

23 - MAUREL H., PERRIN J.
Etude de préliminaire des résultats obtenus par la thiopropérazine en thérapeutique psychiatrique. Réunion psychiatrique de l'Est - STRASBOURG - 5.I2.59. Résumé Ann. Méd. Psych. I960 I. p. 557.

24 - MAUREL H., PERRIN J., SPIELMANN J.P., SIFFERMANN A.
Pratique psychiatrique hospitalière de la thiopropérazine. Comparaison avec la prochlorpémazine. Ann. Méd. Psych. II8 (I) 5 p. 978 à 983.

25 - MAUREL H., PERRIN J., SPIELMANN J.P., SIFFERMANNA.
Note sur la prévention des accidents extrapyramidaux aigus de la thiopropérazine. Soc. Méd. Psych. Séance du 25 Nov. I959.

26 - MAUREL H., SPIELMANN J.P.
Maniabilité de la sulfamido-phénothiazine associée au trihexyphénidyle. Réunion psychiatrique de STRASBOURG NANCY. 25.4.59. Résumé in. Ann. Méd. Psych. I959 II p.554.

27 - PELLERAT, Mademoiselle RIVES.
Explorations biologiques chez des malades traités au long cours par les phénothiazines. Entretiens franco-allemands. LYON 21-22 Nov. 1959 - nº Spécial.

28 - PERRIN J., LAMBERT P.A., BROUSSOLLE P., BALVET P., BEAUJARD M., REVOL L., ACHAINTRE A., BERTHIER C., et REQUET A. 1958.
Résultats cliniques et psycho-pharmacodynamie originale d'un nouveau neuroleptique le 7843 R.P. A propos de 80 observations. Congrès de Psych. et Neur. de langue française. 56ème session - STRASBOURG - 21-26.7.58
In. Ann. Méd. Psych. 1958. 2, 3; p. 602.

29 - Madame PY O., MATHIEU P.
Galactorrhée et troubles du cycle menstruel au cours de traitements neuroleptiques.
La Presse Médicale 68 - 20 p. 765/766.

30 - Mademoiselle RIVES E., Madame PY O., ROSIER Y.
Fréquence des galactorrhées au cours des traitements prolongés par les phénothiazines. Entretiens franco-allemands. LYON 21-22 Nov. 1959. Nº Spécial - La Revue Lyonnaise de Médecine 1969 p. 177/178.

31 - ROSIER Y.
Les manifestations neurologiques liées aux traitements phénothiaziniques en psychiatrie (classification séméiologique, données évolutives et hypothèses pathogéniques tirées de l'étude statistique de 508 observations personnelles.)Thèse LYON 1960 Nº 52.

32 - ROULLET A.
Utilisation du disipal en thérapeutique psychiatrique. LYON Médical 1960 p. 467.

33 - SCHOTT B., CHANOIT P.
Les manifestations neurologiques et neurovégétatives graves liées à l'emploi des neuroleptiques majeurs. Leur prévention. Article à paraitre.

34 - SIGWALD J., BOUTTIER D., Madame CAILLE et GINESTET D.
2 cas de syndrome dystonique et dyskinétique cervico-céphalique (torticolis spasmodique, retrocolis) transformés par le 2 bis méthane sulfonate de diméthyl sulfamido - 3 (méthyl - 4" pipérazinyl - 1") 3' propyl 10 phénothiazine (7843 R.P.). Revue Neurol. 1959. 100. nº6.

TABLE DES MATIERES

	Page
Introduction	1
Chapitre I - GENERALITES	
I - Base du travail	4
2 - Pharmacologie	7
Chapitre II - ETUDE CLINIQUE	10
I - Mode d'administration	11
2 - Résultats	21
- en fonction des diagnostics	22
- en fonction des associations thérapeutiques	54
- Devenir des malades ..	56
3 - Manifestations neurologiques .	66
Chapitre III - ETUDE SYNTHETIQUE ET DISCUSSION.	87
I - Indications de la thiopropérazine	88
2 - Conditions optima de la réussite du traitement	91
- Influence des doses ..	91
- Influence des manifestations neurologiques	92
- Discussion sur l'emploi des cures continues et discontinues	96
3 - Théories physiopathologiques .	104
CONCLUSIONS	107